



Rôle de la consommation d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans la survenue du cancer de la prostate, du sein, et colorectal en France

Solène Doat

► To cite this version:

Solène Doat. Rôle de la consommation d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans la survenue du cancer de la prostate, du sein, et colorectal en France. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. <NNT : 2017SACLS550>. <tel-01971812>

HAL Id: tel-01971812

<https://theses.hal.science/tel-01971812v1>

Submitted on 7 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Rôle de la consommation d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans la survenue du cancer de la prostate, du sein, et colorectal en France.

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°570 - Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé publique-Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 21 Décembre 2017, par

Solène Doat

Composition du Jury :

Mahmoud Zureik Professeur, ANSM	Président
Gwenn Menvielle Chargée de recherche, Université Paris VI (UMR 1136)	Rapporteur
Pierre Mongiat-Artus Professeur, Université Paris VII (UMR 1165)	Rapporteur
Babak Khoshnood Directeur de recherche, Université Paris V (UMR 1153)	Examineur
Mathilde Touvier Chargée de recherche, Université Paris V, VII, XIII (UMR 1153)	Examineur
Florence Menegaux Chargée de recherche, Université Paris Sud (CESP, U 1018)	Directeur de thèse

Titre : Rôle de la consommation d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans la survenue du cancer de la prostate, du sein, et colorectal en France.

Mots clés : – Epidémiologie – Cancer de la prostate – Cancer du sein – Cancer colorectal – Inflammation chronique – Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens – Bases de données médico-administratives – Etude cas-témoins

Contexte – Les cancers de la prostate, du sein, et colorectaux sont parmi les cancers les plus fréquents dans les pays développés, et, même si plusieurs facteurs de risque sont aujourd'hui bien établis pour ces cancers, leur étiologie reste encore largement à expliquer. L'inflammation chronique est fortement suspectée de jouer un rôle dans la survenue de ces cancers et la présence, dans les tissus tumoraux, d'infiltrats inflammatoires localisés pouvant être considérés comme des lésions précancéreuses, contribue à renforcer l'hypothèse d'un lien possible entre inflammation chronique et cancers. Dans ce contexte, de nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées au rôle des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans les cancers. En effet, les médicaments ayant des propriétés anti-inflammatoires comme les AINS, dont l'aspirine, et les anti-inflammatoires inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), pourraient diminuer le risque de survenue de ces cancers.

Objectifs – L'objectif général de cette thèse a été d'étudier le rôle de la consommation d'AINS, dont l'aspirine, les AINS usuels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 dans la survenue des cancers de la prostate, du sein et colorectaux.

Population et méthodes – Ce travail s'est appuyé sur les données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie pour les trois cancers d'intérêt et sur les données d'une étude cas-témoins réalisée en population générale dans le département de l'Hérault (EPICAP) pour le cancer de la prostate. Pour les données de l'EGB, une cohorte fixe de 426 410 personnes présentes au 1^{er} janvier 2007 a permis d'identifier les cas incidents entre 2008 et 2012 à partir de différents algorithmes. L'exposition aux AINS a été identifiée à partir du 1^{er} janvier 2005 jusqu'à la date de fin d'observation : date de survenue du cancer, date de décès ou date de censure fixée au 31 décembre 2012.

Un temps de latence d'au moins un an a été défini entre l'exposition aux AINS et la survenue du cancer d'intérêt. Pour les données d'EPICAP, 819 cas incidents de cancer de la prostate et 879 témoins de population générale, de même âge en moyenne que les cas, ont été interrogés en face-à-face, à l'aide d'un questionnaire standardisé, notamment sur leur consommation d'AINS.

Résultats – A partir de la cohorte issue de l'EGB, des résultats préliminaires montraient une augmentation du risque de cancer de la prostate (RR=1,30 [1,17-1,46]) et du sein (RR=1,29 [1,14-1,46]) chez les patients exposés aux AINS et une absence d'association pour les cancers colorectaux (RR=0,92 [0,82-1,05]). En revanche, une association négative était observée pour les cancers de la prostate (RR=0,85 [0,74-0,96]) et colorectaux (RR=0,77 [0,66-0,90]) lorsque le temps de latence considéré était de six ans. L'étude EPICAP a montré que la consommation d'AINS était associée négativement au cancer de la prostate (OR=0,77 [0,61-0,98]). Cette association était plus prononcée pour une fréquence de consommation quotidienne (OR=0,75 [0,33-0,92]) ou d'une consommation pluriquotidienne (OR=0,38 [0,18-0,79]), et pour une durée entre 5 à 10 ans (OR=0,55 [0,33-0,92]). L'association était renforcée pour une molécule ayant une activité anti-COX-2 préférentielle (OR=0,48 [0,28-0,79]). Enfin, une association négative était également observée pour les cancers de la prostate de haut grade (Gleason score =7 (4+3) ou GS>7) avec un OR de 0,62 [0,41-0,95].

Conclusion – L'ensemble de ce travail de thèse a montré que la consommation d'AINS semblait être associée négativement à la survenue du cancer de la prostate et du cancer colorectal. Pour le cancer de la prostate cette thèse s'est appuyée sur deux bases de données et deux méthodologies différentes, permettant d'appréhender les limites et les forces de chacune.

Title : Role of NSAIDs' use in the occurrence of prostate, breast and colorectal cancer in France.

Keywords : – Epidemiology – Prostate cancer – Breast cancer – Colorectal cancer – Chronic inflammation– Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs – Administrative database – Case-control study

Background – Prostate, breast, and colorectal cancers are among the most common cancers in developed countries. Many risk factors have been identified over the years but could explain only a part of the new cases. Chronic inflammation is highly suspected to play a role in the carcinogenesis of those cancers and the presence of inflammatory infiltrate in tumoral tissue, considered as precancerous lesions, reinforced this hypothesis. In this context, several epidemiological studies have investigated the potential role of Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer occurrence. Indeed, NSAIDs such as aspirin and non-aspirin NSAIDs including selective inhibitors of cyclooxygenase 2 (COX-2) may decrease the incidence of those cancers.

Objectives – The main objective of the thesis was to investigate the role of NSAIDs use including aspirin, non-aspirin NSAIDs and selective inhibitors of COX-2 in the occurrence of prostate, breast and colorectal cancers.

Population and methods – This work was based on the General Sample of health insurance Beneficiaries (EGB) for the three localizations of cancer and on the data of a population-based case-control study carried out in the *département* of Hérault (EPICAP) for prostate cancer. In the EGB study, a cohort of 426 410 persons present in the database in January 1st 2007 allowed to identify incident cases between 2008 and 2012 based on different algorithms. Exposure to NSAIDs was determined from January 1st 2005 until the end of the follow up defined as either cancer incident date, date of death, or censure date fixed as December 31st 2012.

A latency of at least one year between the beginning of exposure to NSAIDs and the cancer occurrence was taken into account. For the EPICAP study, 819 incident prostate cancer cases and 879 population-based controls, frequently matched by age to the cases, were face-to-face interviewed using a standardized questionnaire, specifically on their NSAIDs use.

Results – From the EGB cohort, preliminary results showed a positive association between all NSAIDs use and prostate or breast cancer occurrence (RR=1,30 [1,17-1,46], RR=1,29 [1,14-1,46], respectively), while no association was found with colorectal cancer occurrence (RR=0,92 [0,82-1,05]). These associations became negative associations when a latency of six years was taken into account in prostate and colorectal cancer (RR=0,85 [0,74-0,96], RR=0,77 [0,66-0,90], respectively). In the EPICAP study, NSAIDs use was negatively associated with prostate cancer (OR=0,77 [0,61-0,98]). This association was more pronounced with daily intake (OR=0,75 [0,33-0,92]) or more than once a day (OR=0,38 [0,18-0,79]), and for a duration of five to ten years (OR=0,55 [0,33-0,92]). The negative association was reinforced for preferential anti-COX-2 NSAIDs (OR=0,48 [0,28-0,79]), and for patient with high grade prostate cancer (Gleason score, GS=7 (4+3) or GS>7 : OR=0,62 [0,41-0,95]).

Conclusion – This work showed that NSAIDs use was negatively to prostate and colorectal cancer occurrence. For prostate cancer, this thesis was based on two different databases (a medical and administrative database and a case-control study) and used two different methodologies, allowing comparison about strengths and limits of both.

REMERCIEMENTS

Un grand remerciement au Docteur Florence Menegaux pour m'avoir donnée ma chance dans la grande aventure du doctorat d'épidémiologie. L'accueil a été plus que chaleureux et compréhensif au vu de ma situation de clinicienne débordée.

L'équipe 10-18 et tous ses membres sans exception pour la formidable ambiance faite de compétence et de décontraction. J'ai passé des années formidables à vos côtés.

Une mention spéciale pour Isabelle, pour son courage et son exemplarité dans l'adversité.

Ma famille, mon mari (qui est passé par là avant moi !) et mes garçons, toujours prêts à m'encourager et me soutenir. Et pour la joie qu'ils m'apportent au quotidien.

Enfin pour mes collègues de la Pitié Salpêtrière, le Professeur Jean-Baptiste Bachet, les Docteurs Olivier Dubreuil, Frédérick Moryoussef et tous les autres, qui ont vaillamment veillé sur mes patients pendant mes infidélités de thèse.



VALORISATION SCIENTIFIQUE

Publications

Articles publiés ou définitivement acceptés dans des revues internationales à comité de lecture

- Doat S, Samson S, Fagot-Campagna A, Tuppin P, Menegaux F. Estimation of breast, prostate and colorectal cancer incidence using a French administrative database (general sample of health insurance beneficiaries). Rev Epidemiol Sante Publique. 2016 Jun;64(3):145-52. doi: 10.1016/j.respe.2015.12.020. Epub 2016 May 26 (Annexe A).
- Doat S, Cénée S, Trétarre T, Rebillard X, Lamy PJ, Bringer JP, Iborra F, Murez T, Sanchez M, Menegaux F. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. Cancer Med. 2017 Sep 21. doi: 10.1002/cam4.1186 (Annexe B).

Article en préparation

- Doat S, Thiébaut A, Koudou Y, Tuppin P, Menegaux F. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in prostate, breast, and colorectal cancer incidence using a French administrative database (general sample of health insurance beneficiaries).

Communications orales

- Doat S, Samson S, Fagot-Campagna A, Tuppin P, Menegaux F. Estimation de l'incidence du cancer du sein, de la prostate et du côlon-rectum à partir des données de bases médico-administratives (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie). Congrès EMOIS mars 2015 à Nancy.



TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	- 4 -
VALORISATION SCIENTIFIQUE	- 5 -
TABLE DES MATIERES	- 6 -
LISTE DES TABLEAUX	- 9 -
LISTE DES FIGURES	- 11 -
LISTE DES ANNEXES	- 12 -
PARTIE I. INTRODUCTION GENERALE	- 14 -
1. CANCER DE LA PROSTATE	- 14 -
1.1. Définition et présentations cliniques.....	- 14 -
1.2. Incidence, Mortalité, Evolution.....	- 16 -
1.3. Facteurs de risque établis	- 18 -
1.4. Facteurs de risque suspectés.....	- 19 -
2. CANCER DU SEIN	- 21 -
2.1. Définition et présentations cliniques.....	- 21 -
2.2. Incidence, Mortalité, Evolution.....	- 22 -
2.3. Facteurs de risque établis	- 24 -
2.4. Facteurs de risque suspectés.....	- 27 -
3. CANCER COLORECTAL	- 28 -
3.1. Définition et présentations cliniques.....	- 28 -
3.2. Incidence, Mortalité, Evolution.....	- 29 -
3.3. Facteurs de risque établis	- 31 -
3.4. Facteurs de risque suspectés.....	- 34 -
4. INFLAMMATION CHRONIQUE ET CANCER.....	- 35 -
4.1. Composition du microenvironnement inflammatoire et mécanismes physiopathologiques	- 36 -
4.2. Inflammation chronique et facteurs de risque de cancer	- 38 -
5. CONSOMMATION D'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS ET CANCERS.....	- 40 -
5.1. Principe des AINS	- 40 -
5.2. La consommation d'AINS en France et dans le monde.....	- 44 -
5.3. Mécanisme d'action des AINS sur la carcinogénèse.....	- 45 -
5.4. Consommation d'AINS et risque de cancer de la prostate, du sein et colorectal.....	- 47 -
6. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE LA THESE	- 62 -
PARTIE II. ROLE DE LA CONSOMMATION D'AINS DANS LA SURVENUE DU CANCER DE LA PROSTATE, DU SEIN ET COLORECTAL A PARTIR DES DONNEES DE L'ECHANTILLON GENERALISTE DES BENEFIAIRES DE L'ASSURANCE MALADIE	- 63 -
1. ALGORITHME D'IDENTIFICATION DES CAS INCIDENTS DE CANCER.....	- 64 -
1.1. Revue de la littérature sur l'identification des cas incidents de cancer à partir des bases de données médico-administratives	- 64 -
1.2. Matériel et méthode.....	- 67 -
1.2.1. Populations d'analyse.....	- 67 -
1.2.2. Algorithmes d'identification des cas de cancer de la prostate, du sein et colorectal	- 71 -
1.2.3. Analyses statistiques.....	- 73 -
1.3. Résultats	- 73 -
1.4. Discussion	- 79 -
1.4.1. Rappel des principaux résultats	- 79 -
1.4.2. Forces et faiblesses de l'étude	- 81 -
1.4.3. Conclusion / perspectives.....	- 82 -

2. ASSOCIATION ENTRE LA CONSOMMATION D'AINS ET SURVENUE DU CANCER DE LA PROSTATE, DU SEIN ET COLORECTAL	- 83 -
2.1. <i>Revue de la littérature sur l'association entre consommation d'AINS et incidence de cancers à partir des bases de données médico-administratives</i>	<i>- 83 -</i>
2.2. <i>Matériel et méthodes</i>	<i>- 88 -</i>
2.2.1. Population d'analyse	- 88 -
2.2.2. Les variables.....	- 89 -
2.2.3. Analyses statistiques.....	- 91 -
2.3. <i>Résultats</i>	<i>- 92 -</i>
2.3.1. Description de la population d'étude issue de la cohorte EGB et de la consommation d'AINS.....	- 92 -
2.3.2. Consommation d'AINS et cancer de la prostate, du sein et colorectal	- 95 -
2.4. <i>Discussion</i>	<i>- 100 -</i>
2.4.1. Rappel des principaux résultats	- 100 -
2.4.2. Comparaison des résultats avec la littérature.....	- 101 -
2.4.3. Limites et forces de notre étude.....	- 102 -
2.4.4. Conclusion / perspectives.....	- 104 -
PARTIE III. ROLE DE LA CONSOMMATION D'AINS SUR LA SURVENUE DU CANCER DE LA PROSTATE A PARTIR DES DONNEES EPICAP	- 105 -
1. MATERIEL ET METHODES	- 105 -
1.1. <i>Schéma et Echantillonnage</i>	<i>- 105 -</i>
1.1.1. Les cas.....	- 105 -
1.1.2. Les témoins	- 106 -
1.2. <i>Recueil de données</i>	<i>- 107 -</i>
1.2.1. Questionnaire	- 107 -
1.2.2. Prélèvements biologiques.....	- 109 -
1.2.3. Mesures anthropométriques.....	- 109 -
1.2.4. Données médicales pour les cas	- 109 -
1.3. <i>Les variables</i>	<i>- 109 -</i>
1.3.1. La variable dépendante : le cancer de la prostate	- 109 -
1.3.2. Les variables explicatives.....	- 110 -
1.3.3. Les variables d'intérêt : consommation d'AINS	- 111 -
1.4. <i>Analyses statistiques.....</i>	<i>- 112 -</i>
1.4.1. Analyses descriptives	- 112 -
1.4.2. Analyses d'association	- 112 -
2. RESULTATS.....	- 114 -
2.1. <i>Description de la population d'étude</i>	<i>- 114 -</i>
2.2. <i>Description de la consommation d'AINS chez les témoins</i>	<i>- 116 -</i>
2.3. <i>Consommation d'AINS et cancer de la prostate</i>	<i>- 119 -</i>
2.3.1. Selon le type d'AINS	- 119 -
2.3.2. Association selon le grade pronostique du cancer	- 123 -
2.3.3. Analyses stratifiées.....	- 124 -
3. DISCUSSION	- 126 -
3.1. <i>Rappel des principaux résultats</i>	<i>- 126 -</i>
3.2. <i>Biais de sélection.....</i>	<i>- 126 -</i>
3.2.1. Sélection des cas.....	- 126 -
3.2.2. Sélection des témoins	- 127 -
3.3. <i>Biais de classement</i>	<i>- 127 -</i>
3.4. <i>Biais de confusion</i>	<i>- 129 -</i>
3.5. <i>Biais d'indication</i>	<i>- 129 -</i>
3.6. <i>Biais de détection et biais de causalité inversée</i>	<i>- 129 -</i>
3.7. <i>Puissance.....</i>	<i>- 129 -</i>
3.8. <i>Comparaison des résultats avec ceux de la littérature.....</i>	<i>- 130 -</i>
PARTIE IV. DISCUSSION GENERALE.....	- 132 -

1. COMPARAISON DES RESULTATS A PARTIR DE DONNEES DE L'ETUDE EGB ET DE L'ETUDE EPICAP	- 133 -
1.1. D'un point de vue de la prévalence de la consommation d'AINS dans les deux études.....	- 133 -
1.2. D'un point de vue des associations entre consommation d'AINS et survenue de cancer de la prostate-	135 -
1.3. Forces et limites des bases de données médico-administratives et des questionnaires en pharmaco-épidémiologie	- 135 -
2. SYNTHÈSE ET CONCLUSION EN TERMES DE SANTÉ PUBLIQUE	- 138 -
3. PERSPECTIVES DE RECHERCHE	- 139 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 141 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Etudes observationnelles portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate.	49 -
Tableau 2. Méta-analyses portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate.	52 -
Tableau 3. Etudes observationnelles portant sur l'association entre la consommation d'aspirine et la survenue du cancer de la prostate avancé.	53 -
Tableau 4. Etudes observationnelles portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer du sein.	56 -
Tableau 5. Méta-analyses portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer du sein.	58 -
Tableau 6. Etudes nationales et internationales sur les algorithmes d'identification des cas incidents de cancer de la prostate, du sein et colorectal.	66 -
Tableau 7. Variables à l'origine des quatre algorithmes développés dans le cancer du sein et colorectal.	72 -
Tableau 8. Variables à l'origine des cinq algorithmes développés dans le cancer de la prostate.	72 -
Tableau 9. Incidence observée et attendue du cancer de la prostate entre 2008 et 2012 en fonction des différents algorithmes utilisés.	74 -
Tableau 10. Incidence observée et attendue du cancer du sein entre 2008 et 2012 en fonction des différents algorithmes utilisés.	75 -
Tableau 11. Incidence observée et attendue du cancer colorectal entre 2008 et 2012 en fonction des différents algorithmes utilisés.	76 -
Tableau 12. Source de l'information à l'origine de la détection du cas incident de cancer en fonction de la localisation et des classes d'âge.	78 -
Tableau 13. Etudes observationnelles à partir de données de bases médico-administratives portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate, du sein et colorectal.	86 -
Tableau 14. Nombre de cas incidents de cancer de la prostate, du sein et colorectal entre 2008 et 2012.	89 -
Tableau 15. Caractéristiques de la population issue de la cohorte EGB en fonction de la consommation d'AINS et du type d'AINS.	93 -
Tableau 16. Association entre consommation d'AINS et cancer de la prostate en fonction du type d'AINS.	95 -
Tableau 17. Association entre consommation d'AINS et cancer de la prostate en fonction du type d'AINS (exposition moyenne d'au moins une boîte par mois ou au moins deux délivrances).	96 -
Tableau 18. Association entre consommation d'AINS et cancer du sein en fonction du type d'AINS. ...	97 -
Tableau 19. Association entre consommation d'AINS et cancer du sein en fonction du type d'AINS (exposition moyenne d'au moins une boîte par mois ou au moins deux délivrances)	98 -
Tableau 20. Association entre consommation d'AINS et cancer colorectal en fonction du type d'AINS.	99 -
Tableau 21. Association entre consommation d'AINS et cancer colorectal en fonction du type d'AINS (exposition moyenne d'au moins une boîte par mois ou au moins deux délivrances)	100 -
Tableau 22. OR minimum observables pour une puissance de 80 % en fonction des prévalences d'exposition aux AINS.	114 -

Tableau 23. Caractéristiques cliniques et facteurs de risque connus du cancer de la prostate au sein de la population EPICAP.	- 115 -
Tableau 24. Caractéristiques sociodémographiques de la population EPICAP.	- 116 -
Tableau 25. Caractéristiques des témoins selon leur consommation d’AINS.	- 117 -
Tableau 26. Caractéristiques des témoins en fonction du type d’AINS consommé.	- 118 -
Tableau 27. Association entre consommation d’AINS total et cancer de la prostate.	- 120 -
Tableau 28. Association entre AINS et cancer de la prostate en fonction du type d’AINS.	- 122 -
Tableau 29. Association entre AINS et cancer de la prostate en fonction du grade pronostique.	- 123 -
Tableau 30. Association entre AINS et cancer de la prostate selon les antécédents personnels de prostatite.	- 124 -
Tableau 31. Association entre AINS et cancer de la prostate selon l’Indice de Masse Corporelle.	- 125 -
Tableau 32. Forces et limites des différentes bases de données en fonction de leur mode d’obtention.	- 137 -

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Rapports anatomiques de la prostate dans la région pelvienne.....	15 -
Figure 2. Grade de Gleason [Source : INCA].	16 -
Figure 3. Taux d'incidence et de mortalité standardisés à la population mondiale Cancer de la prostate – [Source : GLOBOCAN].	17 -
Figure 4. Evolution de l'incidence et de la mortalité estimée du cancer de la prostate en France entre 1980 et 2010 [Source INVS].	18 -
Figure 5. Taux d'incidence et de mortalité standardisés à la population mondiale – Cancer du sein – [Source : GLOBOCAN].	23 -
Figure 6. Evolution de l'incidence et de la mortalité estimée du cancer du sein en France entre 1980 et 2010 [Source INVS].	24 -
Figure 7. Les différents segments du côlon [Source : INCA].	28 -
Figure 8. Taux d'incidence et de mortalité standardisés à la population mondiale– Cancer colorectal – [Source : GLOBOCAN].	30 -
Figure 9. Evolution de l'incidence et de la mortalité estimée du cancer colorectal en France entre 1980 et 2010 [Source INVS].	31 -
Figure 10. Voies de signalisation entre obésité et cancer [Source [83]].	39 -
Figure 11. Les iso-enzymes de la cyclo-oxygénase et leur fonction [Source [93]].	41 -
Figure 12. Ratio d'activité COX-1 COX-2 des principaux AINS [Source [94]].	42 -
Figure 13. Tendence du nombre de prescriptions pour 1 000 patients par mois d'inhibiteurs de la COX, Inhibiteur de la pompe a proton (IPP) et AINS non sélectifs entre 2003 et 2005 [Source [101]].	45 -
Figure 14. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte au sein de l'EGB.	68 -
Figure 15. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte pour le cancer de la prostate.	69 -
Figure 16. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte pour le cancer du sein.	70 -
Figure 17. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte pour le cancer colorectal.	71 -
Figure 18. Diagramme de flux de la sélection des cas et des témoins de l'étude EPICAP.	107 -

LISTE DES ANNEXES

Annexe A. Estimation of breast, prostate and colorectal cancer incidence using a French administrative database (general sample of health insurance beneficiaries). Rev Epidemiol Sante Publique 2016. - 155 -	
Annexe B. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. Cancer Medicine 2017.	- 173 -
Annexe C. Liste des Codes CCAM Version 20 correspondant aux actes nécessaires à la preuve histologique du cancer du sein.	- 183 -
Annexe D. Liste des Codes CCAM Version 20 correspondant aux actes nécessaires à la preuve histologique du cancer colorectal.	- 184 -
Annexe E. Liste des Codes CCAM Version 20 correspondant aux actes nécessaires à la preuve histologique et/ou au traitement du cancer de la prostate.....	- 186 -
Annexe F. Liste des codes CIP 13 des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer de la prostate.	- 187 -
Annexe G. Liste des AINS avec le code CIP, la dose et le nombre de comprimés pour chaque boîte.	- 189 -
Annexe H. Association entre la consommation d’AINS et la survenue du cancer de la prostate chez les personnes âgées de moins de 75 ans.....	- 213 -
Annexe I. Association entre la consommation d’AINS et la survenue du cancer du sein chez les personnes âgées de moins de 75 ans.....	- 214 -
Annexe J. Association entre la consommation d’AINS et la survenue du cancer colorectal chez les personnes âgées de moins de 75 ans.....	- 215 -

GLOSSAIRE

ACP	Anatomo-cyto-pathologie
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BDMA	Base de données médico-administratives
BRCA	BReast CAncer
CAPI	Computer Assisted Personal Interview
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies Version 10
CIP	Code Identifiant de Présentation
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
COX	Cyclo-oxygénase
CRP	C-Réactive Protéine
CSP	Catégorie Socio-Professionnelle
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPICAP	Epidémiologie du CAncer de la Prostate
HCL	Hôpitaux Civils de Lyon
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGU	Infection Génito-Urinaire
IL	Interleukine
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
IST	Infection Sexuellement Transmissible
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
MCO	Médecine Chirurgie ou Obstétrique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSA	Prostate Specific Antigen
RG	Régime Général
RR	Risque Relatif
RTH	Rapport Taille sur Hanches
SIR	Standardized Incidence Ratio
SNIIR-AM	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie
THM	Traitement Hormonal de la Ménopause
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNM	Tumor Node Metastasis
VPP	Valeur Prédictive Positive

PARTIE I. INTRODUCTION GENERALE

Ce premier chapitre d'introduction générale rappellera, pour chacune des localisations, les caractéristiques épidémiologiques de chacun des cancers, à l'échelle mondiale et française. Les données mondiales sont issues des données de GLOBOCAN 2012 produites par l'IARC (International Agency for Research on Cancer). Concernant les données nationales, elles ont été collectées entre 1975 et 2009 par 21 registres du Réseau français des registres des cancers (réseau Francim) et l'analyse et la publication des données pour la France entière sont faites à l'aide d'un partenariat entre le réseau Francim, le Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa). Nous détaillerons ensuite l'état des connaissances actuelles sur les différents facteurs associés à la survenue de ces cancers et notamment ceux en lien avec l'inflammation chronique. Enfin, nous présenterons la classe thérapeutique des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), leurs modes de consommation en France et dans le monde, ainsi que les aspects physiopathologiques et épidémiologiques des relations entre les AINS et le risque de cancer de la prostate, du sein et colorectal.

1. CANCER DE LA PROSTATE

1.1. Définition et présentations cliniques

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin qui a la forme d'une châtaigne d'environ 3 centimètres de hauteur et 4 centimètres de large. Elle joue un rôle dans la production du sperme en produisant un liquide, le liquide prostatique. Le liquide séminal se mélange avec les spermatozoïdes en provenance des testicules au moment de l'éjaculation.

La prostate est située sous la vessie en avant du rectum, et entoure le début de l'urètre, canal qui permet d'éliminer l'urine de la vessie. (Figure 1).

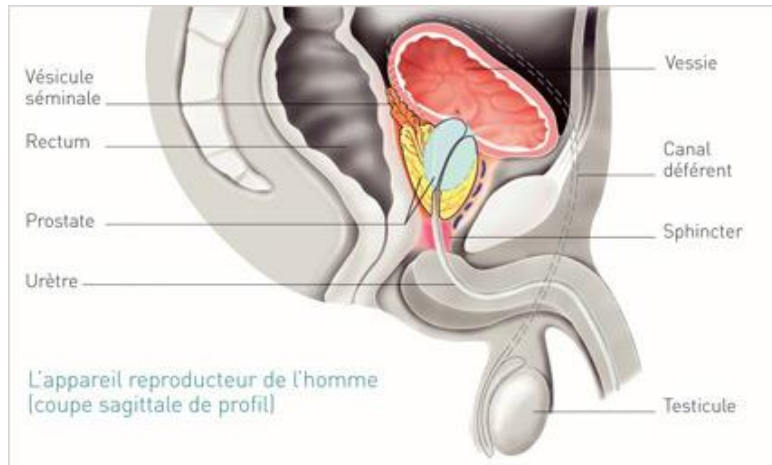


Figure 1. Rapports anatomiques de la prostate dans la région pelvienne

[Source : INCA].

Le cancer de la prostate reste longtemps asymptomatique. Les premiers symptômes peuvent être des signes fonctionnels urinaires (troubles mictionnels, hématurie). A un stade tardif, une altération de l'état général, des douleurs pelviennes ou osseuses en cas de localisation secondaire osseuse peuvent survenir. Devant la suspicion d'un cancer de la prostate, le toucher rectal peut palper un nodule prostatique dur, irrégulier et souvent non douloureux. Le dosage plasmatique de l'antigène prostatique spécifique total ou PSA total (Prostate Specific Antigen) permet, lorsqu'il a une valeur supérieure ou égale à 4 ng/mL de suspecter un cancer de la prostate. Le diagnostic de cancer prostatique se fait par preuve histologique lors de la réalisation de biopsies prostatiques par voie endorectale échoguidée. L'examen anatomopathologique permet de confirmer la présence d'un adénocarcinome (plus de 95 % des cas) et d'évaluer notamment le nombre de biopsies positives, les caractéristiques du tissu tumoral et le franchissement des cellules cancéreuses au-delà de la capsule de la prostate. Il permet de préciser le grade de différenciation histologique (Figure 2) des deux foyers tumoraux les plus représentés (entre 1 à 5) dont la somme permet d'obtenir le score de Gleason, score histopronostique dont la valeur varie de 2 (cancer de bon pronostic bien différencié) à 10 (cancer de mauvais pronostic très indifférencié). Les cancers ayant un score égal à 7 sont moyennement différenciés. Ces derniers peuvent être dichotomisés en cancers d'agressivité différente, les 3+4 étant moins agressifs que les 4+3.

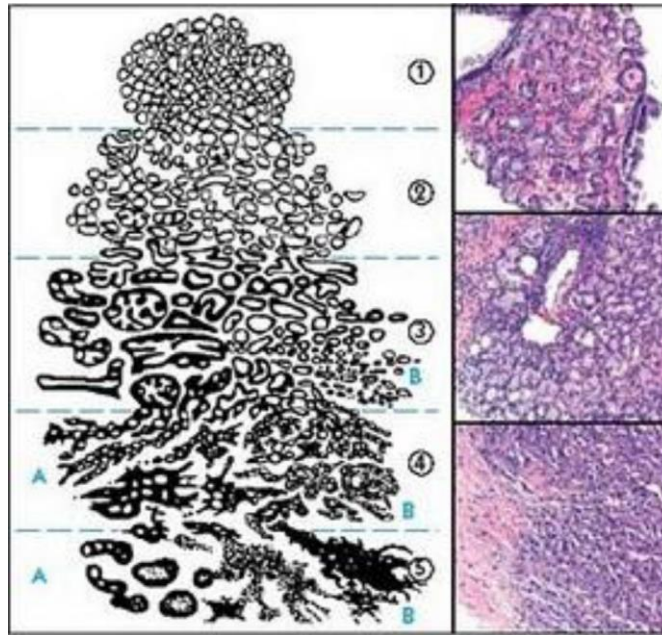


Figure 2. Grade de Gleason [Source : INCA].

1.2. Incidence, Mortalité, Evolution

Le cancer de la prostate est le second cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde avec 1,1 million de nouveaux cas estimés en 2012 [1]. En revanche, c'est le 1^{er} cancer chez l'homme dans les pays développés, les deux tiers de tous les cancers de la prostate survenant chez seulement 17 % de la population masculine mondiale. En France notamment, avec 53 917 nouveaux cas estimés en 2011, le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers solides [2]. Les taux d'incidence varient d'un facteur 25 et sont les plus élevés en Australie/Nouvelle Zélande, Amérique du Nord, Europe du Nord et de l'Ouest, dans les Caraïbes et les plus faibles en Asie (Figure 3). Une partie des variations est expliquée par l'utilisation différente du test de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA).

Le cancer de la prostate est la 5^{ème} cause de décès par cancer dans le monde avec les taux de mortalité les plus élevés dans les Caraïbes et chez les populations d'ascendance africaine. Le taux de mortalité par cancer de la prostate a diminué dans la plupart des pays développés. Au contraire, ce taux a augmenté en Asie (Corée, Chine) et en Europe Centrale ou de l'Est (Russie). En France, avec 8 893 décès en 2011, ce cancer est également au 5^{ème} rang des décès par cancers solides, et atteint le 3^{ème} rang chez l'homme [2].

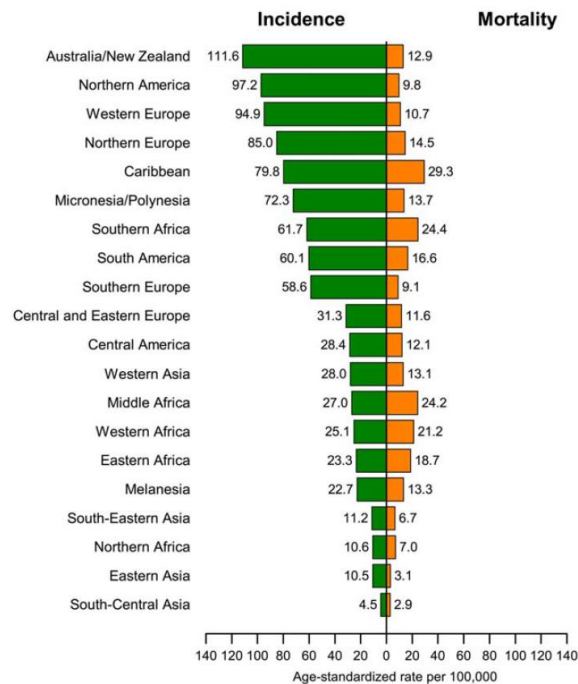


Figure 3. Taux d'incidence et de mortalité standardisés à la population mondiale – Cancer de la prostate – [Source : GLOBOCAN].

La tendance évolutive au sein des pays avec une pratique du test par PSA (Prostate Specific Antigen ou Antigène spécifique de la prostate) très répandue (comme en Australie et en Amérique du Nord), montre une augmentation d'incidence dans les années 90, suivi d'un déclin manifeste. En France, après une très forte augmentation entre 1980 et 2005, avec toutefois un petit ralentissement de cette croissance au milieu des années 1990, on observe actuellement une baisse franche de l'incidence (Figure 4). En effet, le taux d'incidence standardisé qui est passé de 24,8 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 127,1 cas pour 100 000 en 2005, n'est plus que de 97,7 en 2011. La baisse actuelle correspond à la conjonction de deux phénomènes : l'un épidémiologique, qui est lié au fait qu'après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents ont été diagnostiqués, l'autre social, qui résulte de la prise de conscience d'un risque de «sur-diagnostic» par les soignants et la population, ce qui incite à la prudence vis-à-vis du dépistage.

En 2011, le taux de mortalité augmentait régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situait après 80 ans. L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisque pour la mortalité on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990. Le taux standardisé de mortalité est passé d'un peu plus de 18 en 1990 à 10,5 en 2011. Elle est attribuée, pour sa plus grande part, à l'amélioration des traitements,

notamment le traitement des cancers évolués par différentes formes d'hormonothérapie qui conduisent à une augmentation de la survie. Il est aussi probable que le dépistage, en permettant de diagnostiquer certains cancers à des stades précoces, donc curables, contribue à cette diminution. La part des deux mécanismes est difficilement mesurable.

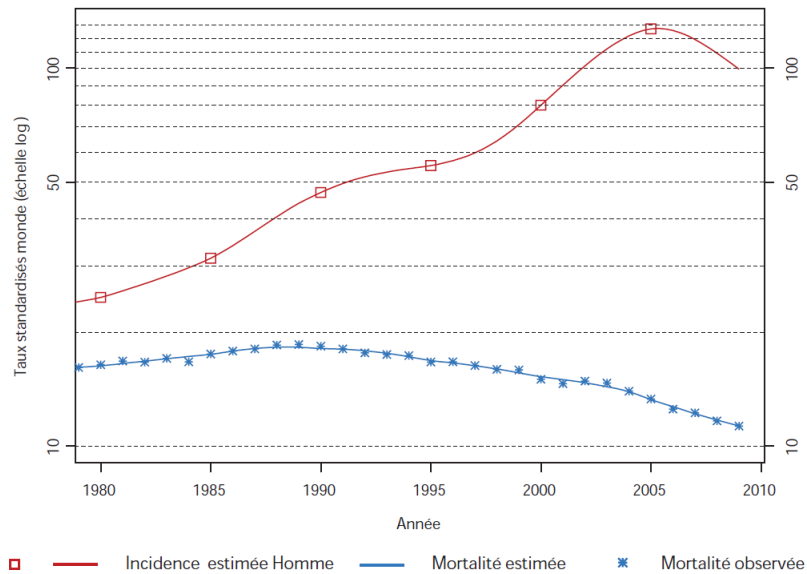


Figure 4. Evolution de l'incidence et de la mortalité estimée du cancer de la prostate en France entre 1980 et 2010 [Source INVS].

1.3. Facteurs de risque établis

Les principaux facteurs de risque établis pour le cancer de la prostate sont l'âge, les antécédents familiaux et l'origine ethnique.

- Age

Plus de 80 % des cancers de la prostate sont diagnostiqués chez des hommes de plus de 65 ans avec un âge moyen au diagnostic d'environ 72 ans [3].

- Antécédents familiaux

Des antécédents familiaux au 1er degré de cancers de la prostate sont également associés au risque de cancer de la prostate. Le risque est d'autant plus augmenté que le cas index apparenté est jeune, que l'apparenté est un frère et que le nombre d'apparentés atteints est élevé [4]–[6]. Une agrégation familiale est retrouvée dans 10 à 20 % de l'ensemble des cancers de la prostate qui surviennent alors à un âge plus précoce que l'âge habituel du cancer de la prostate [7]–[9].

- Origine ethnique

Les populations des Antilles Françaises et afro-américaines ont les taux d'incidence les plus élevés. Entre 2008 et 2010, le taux d'incidence standardisé par âge à la population mondiale estimé de la Guadeloupe était de 180 et de 163,7 pour la Martinique par exemple [10]. Il est équivalent à celui observé dans les populations afro-américaines avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge chez les Afro-Américains 1,7 fois supérieur à celui des Caucasiens entre 2008 et 2012 (208,7 pour 100 000) [11], [12].

1.4. Facteurs de risque suspectés

De nombreux facteurs sont suspectés comme pouvant jouer un rôle dans la survenue du cancer de la prostate, notamment les facteurs hormonaux ou métaboliques, les facteurs alimentaires et le mode de vie, les facteurs environnementaux et professionnels (dont les perturbateurs du rythme circadien et du système endocrinien) ainsi que des facteurs génétiques.

- Facteurs hormonaux

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant. Le développement de la glande prostatique se fait sous la dépendance des androgènes (testostérone, dihydrotestostérone et leurs dérivés), cependant le rôle précis des androgènes dans la survenue du cancer de la prostate n'est pas clair [13], avec des études aux résultats contradictoires.

- Facteurs métaboliques

L'obésité et le syndrome métabolique ainsi que d'autres facteurs comme les facteurs de croissance apparentés à l'insuline et leurs protéines de liaison (Insuline Growth Factors et IGF Binding Proteins) ont été associés au cancer de la prostate mais de manière inconsistante dans différentes études [14], [15].

- Facteurs alimentaires et mode de vie

Des associations ont été observées avec l'absence d'activité physique et la consommation d'alcool [14], de viande rouge et de graisses animales [15], [16]. L'association avec le niveau

d'éducation ou le statut socio-économique varie selon les pays, avec une augmentation de risque en Europe, également retrouvée en France pour ce cancer [17].

- Facteurs environnementaux et professionnels
 - Carcinogènes du CIRC

D'après la liste des carcinogènes publiée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'Arsenic et le Cadmium et leurs composés, le travail dans l'industrie de fabrication du caoutchouc, le Malathion, les Rayons X ou gamma, les stéroïdes androgéniques anabolisants, le Thorium-232 sont des cancérogènes du groupe 1 pour la prostate.

- Perturbation du rythme circadien

Suite à la publication de plusieurs études épidémiologiques, le travail de nuit « entraînant une perturbation du rythme circadien » a été classé en 2007 par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2B) sur la base de preuves suffisantes chez l'animale mais limitées chez l'Homme [18].

- Perturbateurs endocriniens et exposition aux pesticides

Certains pesticides organochlorés (DDT, pp'DDE, endosulfan, lindane, hexachlorobenzène, chlordécone), des PCBs et de l'Agent Orange (herbicide) ont été associés au cancer de la prostate. Plusieurs méta-analyses ont également observé une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs et utilisateurs professionnels de pesticides [19]–[21].

- Prédisposition génétique

Dans les années 2000, des loci pour des gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés sur le chromosome 1 tels HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1) [22], PcaP (Predisposing for Prostate cancer) [23]. Plusieurs autres loci ont ensuite été mis en évidence sur d'autres chromosomes (dont le chromosome X), soulignant l'hétérogénéité génétique de la maladie et son mode de transmission autosomique dominant. Certains gènes candidats ont été étudiés dans les locus de prédisposition sans que l'on puisse définir clairement un gène dont les mutations seraient en cause. Environ 42 % du risque de cancer de la prostate serait attribuable aux facteurs génétiques dans une étude nordique portant sur une

cohorte de jumeaux [24]. Les mutations connues dans les gènes de susceptibilité à haut risque comme HPC1 dans le cancer de la prostate sont trop peu fréquentes pour expliquer ce chiffre. Cela a amené les chercheurs à s'intéresser aux polymorphismes pouvant être associés au cancer de la prostate. La recherche de polymorphisme associé au cancer de la prostate a porté sur les enzymes clés du métabolisme des androgènes et des œstrogènes ainsi que sur les récepteurs à ces hormones [25]. D'autres études ont également tenté de mettre en évidence un lien entre la survenue d'un cancer de la prostate et des polymorphismes de gènes impliqués dans l'inflammation ou des mécanismes de cancérogenèse [26], [27] et de la voie de la réponse inflammatoire aux infections.

En résumé, l'étiologie du cancer de la prostate reste largement inexpliquée avec très peu de facteurs de risques établis à ce jour.

2. CANCER DU SEIN

2.1. Définition et présentations cliniques

Chaque sein contient une glande mammaire (elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux) et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse. Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux transportent le lait vers le mamelon. La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles fabriquées par les ovaires. D'une part, les œstrogènes, qui permettent notamment le développement des seins au moment de la puberté, jouent un rôle important tout au long de la grossesse (assouplissement des tissus, augmentation du volume sanguin nécessaire à l'alimentation du bébé, etc.). D'autre part, la progestérone qui joue notamment un rôle dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel, en préparant par exemple l'utérus à une éventuelle grossesse (densification et développement de la vascularisation de la muqueuse de l'utérus).

Une « boule » ou une masse dans un sein est le signe clinique d'un cancer du sein le plus couramment observé. Cette masse, en général non douloureuse, apparaît comme « fixée » dans le sein. Des modifications de la peau du sein et du mamelon, un changement de la taille

ou de la forme du sein, une rougeur, un œdème et une chaleur importante peuvent être le signe d'un cancer du sein également.

Le prélèvement au niveau de l'anomalie est le plus souvent réalisé par micro ou macro biopsies à travers la peau (biopsie percutanée). Dans certaines situations (lésion très petite et non palpable ou difficilement visible à l'échographie), le radiologue peut s'aider d'une mammographie ou d'une échographie afin de guider avec précision le prélèvement jusqu'à l'anomalie. Si le cancer est développé aux dépends des canaux de la glande mammaire, on parle de carcinome canalaire, si le cancer est développé aux dépends des lobules, on parle de carcinome lobulaire.

2.2. Incidence, Mortalité, Evolution

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans le monde avec 1,7 million de nouveaux cas (25 % de tous les cancers féminins). Il est également le cancer le plus fréquent chez la femme en France avec un nombre de nouveaux cas estimés de 48 763 en 2012. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge à la population mondiale est de 74,1 pour 100 000 dans les pays développés, avec notamment des taux élevés en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest, intermédiaires en Europe Centrale et de l'Est, en Amérique Latine et dans les Caraïbes. Le taux d'incidence est de 31,3 pour 100 000 dans les pays en voie de développement, avec notamment des taux bas en Afrique et en Asie (Figure 5).

Dans le monde, le cancer du sein constitue la 1ère cause de décès par cancer chez la femme (521 900 décès soit 15 % des décès par cancer) en 2012. En France, avec 11 886 décès, ce cancer se situe au 3ème rang des décès par cancer. Le taux de mortalité standardisé est de 15,7 en France.

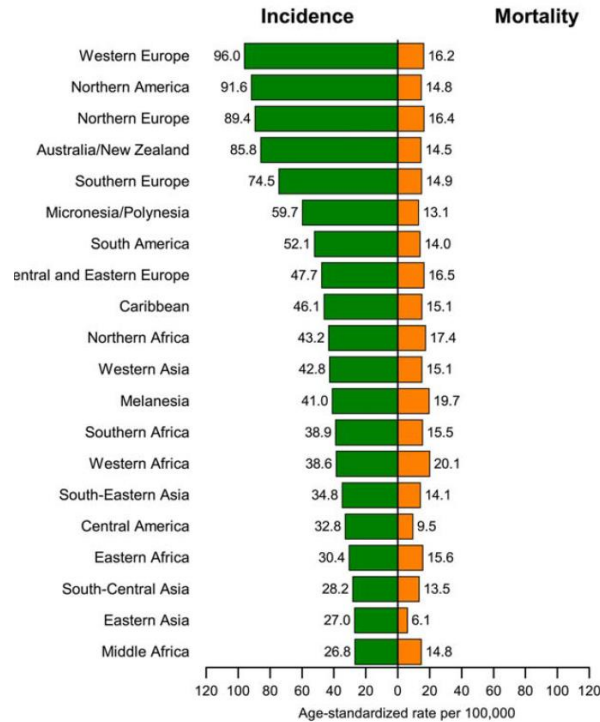


Figure 5. Taux d'incidence et de mortalité standardisés à la population mondiale – Cancer du sein – [Source : GLOBOCAN].

L'incidence du cancer du sein a augmenté entre 1980 et 1990 dans les pays occidentaux ; de même, en France, les taux d'incidence standardisés ont fortement augmenté jusqu'en 2000 (doublement de l'incidence entre 1980 et 2000), avant de se stabiliser puis de diminuer à partir de 2005. Au contraire, le taux de décès par cancer du sein est resté stable ou a décliné depuis 1990 dans les pays occidentaux, notamment en France où la mortalité est restée relativement stable jusqu'aux alentours de 1995 malgré une forte augmentation de l'incidence durant cette période, puis a diminué jusqu'en 2012 (Figure 6). Le cancer du sein est un cancer de relativement bon pronostic. En effet, sa survie nette est de 89 % à 5 ans pour les cancers diagnostiqués entre 2001 et 2004. Elle s'est améliorée au cours du temps puisqu'elle était de 81 % pour les cancers diagnostiqués entre 1989 et 1991. Le diagnostic à un stade de plus en plus précoce de ces cancers grâce au dépistage et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique contribuent à l'augmentation de la survie.

Le taux d'incidence de cancer du sein a quant à lui augmenté dans plusieurs pays d'Amérique du Sud, d'Afrique et d'Asie. Les taux de mortalité dans ces pays ont également augmenté.

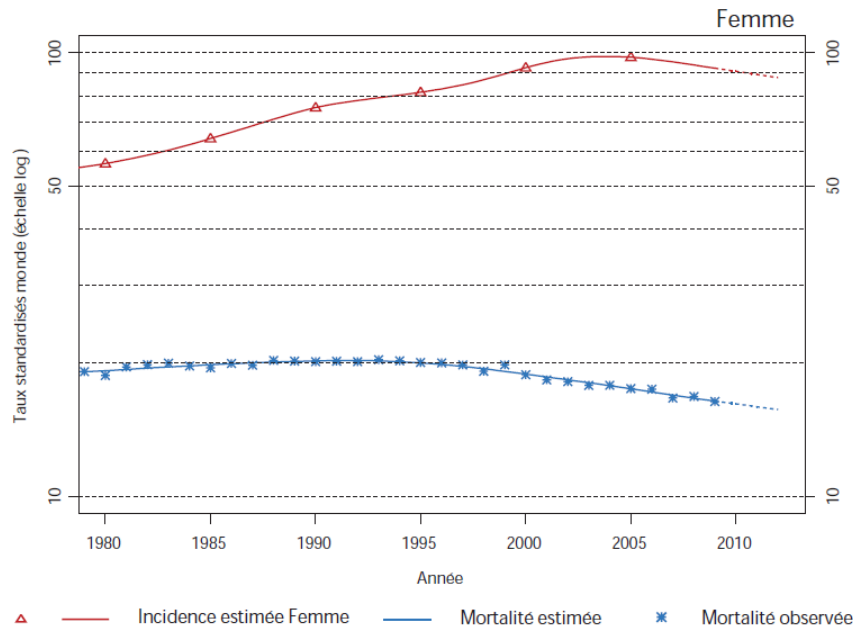


Figure 6. Evolution de l'incidence et de la mortalité estimée du cancer du sein en France entre 1980 et 2010 [Source INVS].

2.3. Facteurs de risque établis

Contrairement au cancer de la prostate, il existe de nombreux facteurs de risque établis pour le cancer du sein parmi lesquels l'âge, les formes précancéreuses, les antécédents familiaux, la prédisposition génétique, ainsi que les facteurs hormonaux, reproductifs et métaboliques.

- Age

L'âge moyen au diagnostic est de 61 ans avec un âge moyen au décès de 70 ans [28].

- Formes précancéreuses

Les lésions bénignes non prolifératives, présentes dans les deux tiers des cas, sont associées à un faible risque de cancer du sein. Les lésions prolifératives non atypiques, sont associées à un risque plus élevé. Les lésions prolifératives atypiques qui représentent 4 % des maladies bénignes du sein sont quant à elles quatre fois plus associées au risque de cancer du sein [29]. Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur de cancer du sein.

- Antécédents familiaux et prédisposition génétique

Il existe dans 5 à 10 % des cas un contexte familial avec une prédisposition génétique. Dans ce contexte, une mutation des gènes BRCA1 (BREast CAncer 1) et BRCA2 peut être observée. Le risque de cancer du sein augmente avec le nombre d'apparentés du 1^{er} degré (mère, sœur, fille) atteints de cancer du sein.

- Facteurs hormonaux et reproductifs

De nombreuses études ont montré l'importance de la composante hormonale dans le risque du cancer du sein. Le risque de cancer du sein est diminué de 5 à 20 % pour chaque année supplémentaire d'âge aux 1^{ères} règles [30] en diminuant la durée d'exposition hormonale. De la même façon, il a été montré que des cycles menstruels longs étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein [30], [31]. Par ailleurs, le risque de cancer du sein augmente de 2,8 % pour chaque année d'âge à la ménopause en augmentant la durée d'exposition hormonale. Une ménopause précoce induite (ovariectomie bilatérale) est associée avec une diminution du risque de cancer du sein [32]. Concernant les hormones exogènes, une analyse poolée de 54 études montre que la prise de contraceptifs oraux est associée à une augmentation de la survenue du cancer du sein (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast 1996). L'augmentation du risque est néanmoins modérée et diminue avec la durée depuis l'arrêt du traitement. Les traitements hormonaux chez les femmes ménopausées placent la femme traitée à un niveau de risque supérieur à celui d'une femme de même âge non traitée. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) pour les femmes ayant un utérus intact consiste généralement en un estrogène combiné à un progestatif, car les estrogènes seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre. Les traitements combinés estroprogestatifs entraînent une augmentation du risque de cancer du sein liée au type de progestatif combiné aux estrogènes et à la durée de prescription [33]–[36]. Les traitements estroprogestatifs à base de progestérone micronisée (de même structure que la progestérone produite naturellement par l'ovaire), ou de dydrogestérone (isomère de la progestérone) ne semblent pas augmenter le risque de cancer du sein, quand ils sont pris pour une courte durée. Le risque est cependant augmenté chez les femmes qui sont sous traitement depuis plus de 5 ans. Les autres traitements estroprogestatifs, même utilisés pour de courtes périodes, augmentent le risque de cancer du sein en cours de traitement.

Concernant la parité, un effet protecteur à long terme est communément observé. Cet effet est d'autant plus marqué que le nombre d'enfants est élevé. Une 1^{ère} grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein [31] du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1^{ère} grossesse à terme.

- Facteurs métaboliques
 - Obésité avant la ménopause

La majorité des études retrouve une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes obèses avant la ménopause. Une méta-analyse [37] regroupant 23 études a confirmé cette observation avec un risque relatif à 0,7 [0,54-0,91] pour les études de cohorte et un risque relatif à 0,8 [0,76-1,02] pour les études rétrospectives. L'excès observé de cancers du sein chez les femmes minces semble d'autant plus net que les femmes sont plus jeunes (inférieur ou égal à 35 ans).

- Obésité après la ménopause

La plupart des études retrouvent un excès de risque de cancer du sein chez les femmes qui sont ménopausées et qui présentent une obésité. Une méta-analyse a retrouvé 16 % de sur-risque par 5 kg/m² d'élévation de l'indice de masse corporelle [38]. Il existe cependant semble-t-il un plateau, les très fortes obésités ne majorant plus le risque, comme si la protection acquise avant la ménopause compensait le sur-risque ultérieur. Plus que l'obésité en soi, il semblerait qu'il soit important de s'intéresser au rapport taille sur hanches. Ce sont essentiellement les obésités de type androïde qui majoreraient le risque et ceci avant ou après la ménopause, comme le montre l'étude de Connolly [39] qui retrouve globalement un risque relatif à 1,62 [1,28-2,04]. Dans cette étude, en cas d'obésité androïde, le risque est majoré avant la ménopause avec un risque relatif à 1,79 [1,22-2,69] ainsi qu'après la ménopause avec un risque relatif à 1,5 [1,10-2,04]. La répartition des graisses pourrait donc être plus importante que la surcharge pondérale en soi.

- Facteur alimentaire et mode de vie

La consommation d'alcool est aujourd'hui le seul facteur de risque alimentaire clairement établi. Un travail de ré-analyse de l'ensemble des données disponibles sur la relation entre alcool et risque de cancer du sein, publié en 2002, a montré que le risque augmente

progressivement avec la quantité d'alcool consommée : il y a environ 7 % de risque supplémentaire lorsque la consommation quotidienne d'alcool augmente d'un verre (correspondant à un « ballon » de vin rouge, un « demi » de bière, un verre de whisky ...) [40].

2.4. Facteurs de risque suspectés

- Facteurs alimentaires et mode de vie

Aucun facteur de risque alimentaire n'a été identifié avec certitude comme étant lié à la survenue de cancer du sein. Néanmoins, la consommation de légumes pourrait être protectrice [41]. Plus spécifiquement, certains composants apportés par les légumes pourraient jouer ce rôle de protection : caroténoïdes, folates (vitamine B9), vitamine C, phyto-estrogènes ou certaines fibres. La consommation de graisse serait associée à une augmentation du risque de cancer du sein [42] mais cette association est controversée [43], [44].

- Facteurs environnementaux et professionnels

Le travail de nuit, classé comme carcinogène probable par le CIRC est également suspecté comme pouvant jouer un rôle dans la survenue des cancers du sein [45], [46]. Les mécanismes possibles incluent la suppression du pic nocturne de mélatonine lors de l'exposition à la lumière pendant la nuit, les perturbations de l'horloge circadienne, ou un dérèglement du système immunitaire dû aux troubles du sommeil induits par les horaires décalés.

Concernant l'exposition aux perturbateurs endocriniens, les pesticides organochlorés et en particulier le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane) et son principal métabolite le DDE (1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl) éthylène) constituent des facteurs possibles dans la survenue de cancers du sein. Les nombreuses études réalisées à ce jour, ne permettent pas de conclure à une augmentation du risque. Cependant, dans une étude cas-témoin, des femmes exposées à des niveaux élevés de DDT/DDE avaient un risque plus élevé de développer un cancer du sein que celles exposées à de plus faibles niveaux, d'autant plus qu'elles étaient jeunes au moment de l'exposition [47]. Concernant les dioxines (PCDD) et furanes (PCDF), regroupés sous le terme « dioxines », l'étude de la cohorte du Seveso Women's Health Study a détecté un lien entre exposition aux dioxines et risque de cancer du sein [48]. Par ailleurs, l'exposition professionnelle aux dioxines est associée à une augmentation significative de la mortalité par cancer du sein chez les travailleurs de sexe féminin dans une étude menée à

Hambourg [49]. Enfin, une étude mexicaine a montré que des concentrations élevées de monoethyl phthalate étaient associées à une risque doublé de cancer du sein [50]

Pour résumer, plusieurs facteurs de risque sont maintenant bien établis dans le cancer du sein, néanmoins, l'ensemble de ces facteurs n'expliquerait que 50 % des cas de cancer du sein.

3. CANCER COLORECTAL

3.1. Définition et présentations cliniques

Le côlon est situé dans l'abdomen, entre l'intestin grêle et le rectum. Il mesure environ 1,5 m (Figure 7).



Figure 7. Les différents segments du côlon [Source : INCA].

Un cancer peut se développer dans n'importe quelle portion du côlon. Néanmoins, dans plus de la moitié des cas, le cancer touche le côlon sigmoïde. Il est aujourd'hui admis que la très grande majorité des cancers colorectaux (CCR) se développent à partir d'un adénome, selon la filiation adénome-cancer. Les adénomes correspondent à une partie des polypes colorectaux retirés lors des coloscopies, et sont des lésions bénignes précancéreuses. Ils naissent de la prolifération des cellules des tubes glandulaires (glandes de Lieberkühn) de la muqueuse intestinale.

Les cancers colorectaux se développent souvent en silence, sans provoquer de symptôme particulier. Ils peuvent rester longtemps imperceptibles. Néanmoins, certains signes peuvent être révélateurs d'un cancer comme des troubles persistants ou soudains du transit intestinal. Seuls des examens de recherche de sang dans les selles permettent alors de les détecter. Au fur et à mesure que la tumeur grossit, ces symptômes peuvent s'aggraver et entraîner des complications telles qu'une occlusion intestinale ou une péritonite.

Le diagnostic du cancer colorectal se fait par preuve histologique au décours d'une coloscopie et retrouve dans la majorité des cas un adénocarcinome Lieberkühnien.

3.2. Incidence, Mortalité, Evolution

Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2ème chez la femme, avec 1,4 million de cas en 2012 dans le monde pour les deux sexes. Les taux d'incidence sont élevés en Australie / Nouvelle Zélande, Europe, Amérique du Nord (Figure 8), alors qu'ils sont faibles en Afrique et Asie du Sud-Est. Les taux sont plus élevés chez l'homme que chez la femme dans la plupart des pays du monde. Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe également au 3ème rang des cancers solides en France. Les taux d'incidence standardisés sont de 38,4 chez l'homme et de 23,7 chez la femme, soit un ratio hommes/femmes de 1,62 [28].

Dans le monde, le cancer colorectal a été à l'origine de 693 900 décès en 2012, en faisant la 4ème cause de décès chez l'homme et 3ème chez la femme. En France, avec 17 722 décès, dont 52 % chez l'homme, ce cancer se situe au 2ème rang des décès par cancer.

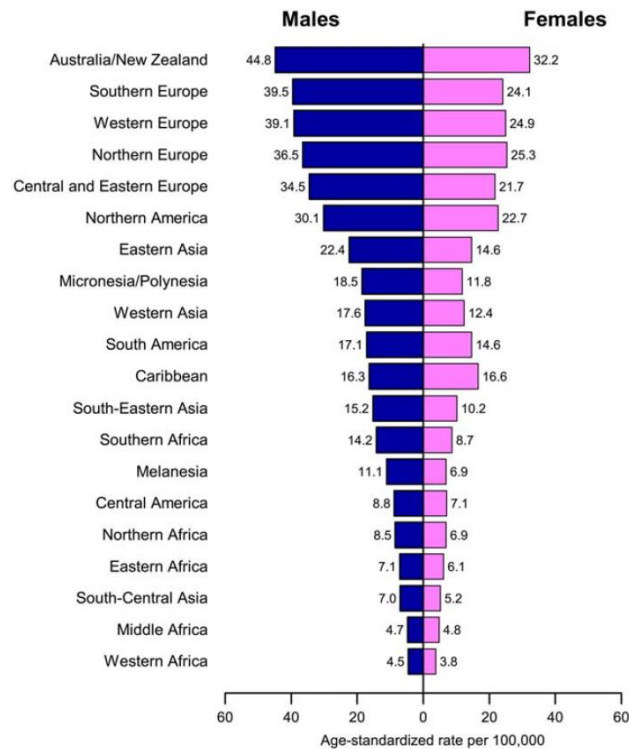


Figure 8. Taux d'incidence et de mortalité standardisés à la population mondiale – Cancer colorectal – [Source : GLOBOCAN].

L'incidence de ce cancer augmente dans certains pays où les taux étaient historiquement bas, notamment en Asie de l'Ouest (Koweït et Israël) et en Europe de l'Est (République Tchèque et Slovaquie). Les tendances dans les pays à forte incidence ont évolué durant les 20 dernières années; par exemple, les taux ont augmenté progressivement en Finlande et en Norvège, se sont stabilisés en France et en Australie, et ont diminué aux Etats-Unis uniquement chez les 50 ans et plus, ceci étant le reflet de l'augmentation du dépistage et notamment du retrait systématiques des polypes adénomateux. En France, chez l'homme et la femme, l'incidence du cancer colorectal avait augmenté jusqu'en 2000 pour se stabiliser à partir de 2005 et diminuer légèrement après. Chez l'homme, le taux d'incidence standardisé a augmenté de 0,3 % par an entre 1980 et 2012 (34,7 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 38,4 cas en 2012) et, chez la femme, de 0,1 % par an (23,0 en 1980 contre 23,7 en 2012), avec toutefois une baisse entre 2005 et 2012 (-0,3 % par an chez l'homme et chez la femme) (Figure 9).

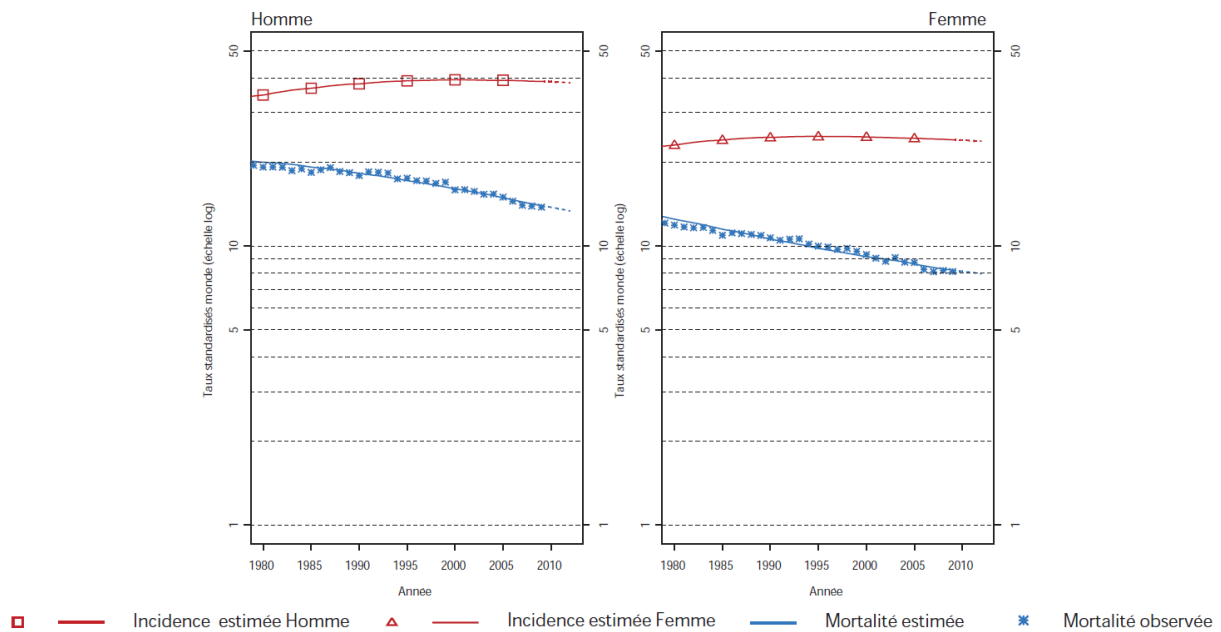


Figure 9. Evolution de l'incidence et de la mortalité estimée du cancer colorectal en France entre 1980 et 2010 [Source INVS].

3.3. Facteurs de risque établis

Les principaux facteurs de risque établis pour le cancer colorectal sont l'âge, les formes précancéreuses, les antécédents personnels et familiaux de CCR ou d'adénomes, la prédisposition génétique, et les antécédents personnels de pathologie digestive.

- Age

Dans le cas du cancer colorectal, l'âge moyen au diagnostic en 2005 était estimé à 70 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme [51].

- Formes précancéreuses

Dans environ 60 à 80% des cas, les CCR se développent à partir d'une tumeur épithéliale bénigne appelée adénome [52]. Il se présente visuellement comme un polype, pédiculé ou sessile ou une lésion plane (adénome plan). La prévalence des adénomes est élevée dans la population générale et 20 à 33 % des personnes âgées de 65 à 74 ans sont porteuses d'adénomes [53]. Ce pourcentage augmente avec l'âge.

Le risque de cancérisation de l'adénome est plus élevé si : 1) le nombre d'adénomes est ≥ 3 ; 2) il existe des adénomes dits « avancés » : taille ≥ 1 cm (10% des adénomes), contingent villosus > 25 %, dysplasie de haut grade [54]. La transformation se fait environ sur une dizaine d'années. Une transformation maligne est présente chez 0,3 % des adénomes de moins de 1 cm, 9 % des adénomes de 1 à 2 cm de diamètre et 28 % des adénomes de plus de 2 cm [55]. Dans une série américaine où des polypes > 1 cm de diamètre avaient été laissés en place dans l'intestin, le taux cumulé de cancer était de 25 % à 20 ans [56]. On peut donc estimer qu'un quart des adénomes ayant atteint 1 cm de diamètre se transformeront en cancer au cours de la vie.

- Antécédents personnels et familiaux de CCR ou d'adénomes et prédisposition génétique, antécédents personnels de pathologie digestive

Les CCR sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans 15 % des cas dans un contexte d'agrégation familiale sans que l'on puisse véritablement identifier la part des facteurs génétiques, et dans 5% des cas, ils surviennent sur un terrain de prédisposition génétique.

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est suspectée si plus de 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones sont mis en évidence. L'identification de polypes adénomateux du tractus digestif supérieur est un argument supplémentaire en faveur de l'analyse génétique. Sur le plan génétique, les altérations de deux gènes ont été reconnues comme responsables du phénotype : le gène APC, qui est responsable d'une transmission autosomique dominante de la maladie (polypose adénomateuse familiale responsable de 1 % des CCR, caractérisée par le développement, après la puberté, de plusieurs centaines d'adénomes intestinaux et dont 90 % des sujets développent un CCR avant l'âge de 45 ans) et le gène MYH, qui est responsable d'une transmission autosomique récessive de la maladie. Il peut exister dans les deux cas des formes atténuées de polypose de diagnostic plus difficile. Dans les deux cas, des manifestations extra-coliques bénignes et malignes peuvent être responsables d'une morbidité importante (tumeur desmoïde et tumeur duodénale). Une analyse génétique est indiquée chez le cas index : 1) en cas de découverte de plus de 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones ; 2) en cas de polypose floride (>100 polypes) ou d'atteinte d'individus de génération successive ou de tumeur desmoïde. L'analyse débutera par la recherche d'une mutation du gène APC. En cas de phénotype

atténué ou en l'absence d'agrégation trans-générationnelle, l'analyse débutera par la recherche d'une mutation du gène MYH.

Le syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC pour « Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer ») (3-5 %) est lié à une mutation germinale d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2). Ces tumeurs ont un phénotype MSI+ (pour « MicroSatellite Instability »). L'âge moyen au diagnostic est de 48 ans et le CCR siège le plus souvent dans le côlon droit. L'association des critères d'Amsterdam II, pour certains trop restrictive, permet de porter le diagnostic de syndrome de Lynch : 1) Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre HNPCC (côlon-rectum, endomètre, ovaire, intestin grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales) dont 1 uni aux 2 autres au premier degré ; 2) Au moins 2 générations successives concernées et 3) Au moins 1 cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans. Les formes incomplètes sont fréquentes et certains critères doivent faire entreprendre une enquête à la recherche d'un syndrome de Lynch. En particulier la conférence d'expertise collective française a retenu des critères cliniques élargis nécessitant la prescription d'une consultation d'oncogénétique d'emblée : 1) Personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans ; 2) Patients ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC ; 3) Patients de moins de 40 ans ; 4) Présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quel que soit l'âge en cas d'antécédent au 1er degré d'un cancer du spectre HNPCC. La recherche d'une instabilité des microsatellites (phénotype MSI+) présente dans les cellules tumorales à l'aide des techniques de biologie moléculaire permet une reconnaissance de formes potentiellement prédisposées. Au moins 3 des 5 marqueurs microsatellites testés devront être positifs pour retenir le phénotype d'instabilité microsatellitaire. En complément, l'étude immunohistochimique à la recherche d'une extinction de l'une ou l'autre des protéines du système MMR (pour « MisMatch Repair ») MLH1, MSH2, MSH6 permettra alors d'orienter la recherche de l'altération génétique causale vers l'un ou l'autre gène.

En cas d'antécédent personnel de CCR, le risque relatif de développer un CCR métachrone double par rapport à la population générale. De même, en cas d'antécédent personnel d'adénome avancé, le risque relatif de développer un CCR varie de 3,6 (si adénome > 1cm ou avec contingent vilieux) à 6,6 (en cas d'adénomes multiples) [54].

Si une personne a un antécédent familial au premier degré de CCR, d'autant plus que l'apparenté est jeune (risque relatif de 3,7 à 5,4 en cas de CCR < 45 ans), le risque relatif est multiplié par deux.

En cas de maladie inflammatoire chronique intestinale, le risque relatif de CCR se situe entre 1,7 et 2,5 chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et est fonction de l'étendue, de l'âge au diagnostic et de l'ancienneté de la maladie [57]. Le risque relatif est particulièrement élevé en cas de pancolite ou de cholangite sclérosante primitive associée. Dans la maladie de Crohn, le risque de CCR est encore discuté mais pourrait atteindre jusqu'à 57 dans les formes étendues diagnostiquées avant 30 ans [58].

3.4. Facteurs de risque suspectés

- Facteurs alimentaires et mode de vie

Concernant l'alimentation, les données concernant une consommation excessive de viande rouge retrouvent une association avec le risque de CCR probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait source d'amines hétérocycliques carcinogènes [59]. Le rôle protecteur des fibres alimentaires a été soupçonné devant les différences géographiques observées dans l'épidémiologie du cancer colique. De même, il pourrait exister une faible association entre consommation de fruits et légumes et diminution de l'incidence des cancers coliques distaux [60]. Egalement, une consommation élevée de calcium et/ou de vitamine D semblerait associée à un moindre risque de cancer et d'adénomes. Une revue Cochrane récente confirme un effet protecteur de faible ampleur sur la récurrence des adénomes (RR=0,80 [0,69-0,94], p=0,006) parmi les patients recevant 1 200 à 2 000 mg de calcium /jour mais une absence d'efficacité sur la récurrence des adénomes avancés (RR=0,77 [0,50-1,17], p=NS). Une méta-analyse de 2 essais en population à risque moyen suggère que le calcium avec ou sans vitamine D n'a pas d'effet sur le risque relatif de CCR (RR = 0,62 [IC95 % : 0,11-3,40], p=NS) [61]. Ces données ne permettent pas d'envisager dès à présent une supplémentation à l'échelle de la population générale. L'usage d'une supplémentation chez les sujets à risque particulier présentant un faible apport alimentaire de calcium peut cependant être discuté [62]. Une alimentation riche en folates est associée à un moindre risque de cancer et d'adénomes coliques dans les études observationnelles. Cependant, l'acide

folique évalué dans un essai prospectif n'était associé à aucune modification du risque de récurrence des adénomes coliques [63].

Une méta-analyse de 14 études retrouvait un risque de CCR 38 fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques [64]. L'hyperinsulinisme serait un promoteur dans la cancérogénèse. Les cellules coliques malignes ont des récepteurs à l'insuline growth factor (IGF)-1 pouvant être activés en cas d'hyperinsulinisme. Plusieurs études ont confirmé qu'un apport calorique élevé, une obésité de type androïde ainsi que la sédentarité étaient associés à un risque augmenté d'adénome ou de cancer colique [65]. Concernant l'activité physique, dans une méta-analyse de 21 études, il y avait une réduction de plus de 25 % du risque de CCR chez les plus actifs des individus par rapport aux plus sédentaires [66]. La consommation d'alcool serait associée à un risque relatif de 1,38 de CCR dès 50 g/jour [67]. Le tabagisme serait quant à lui associé à une augmentation du risque et de la mortalité par CCR [68].

Pour résumer, le cancer colorectal comporte un certain nombre de facteurs de risque établis et une multitude de facteurs de risque suspectés devant encore faire l'objet d'études plus poussées pour établir un éventuel lien de causalité.

En conclusion, l'ensemble de ces facteurs est loin de rendre compte de la totalité de ces trois cancers, ce qui suggère que d'autres facteurs, notamment l'inflammation chronique, pourraient jouer un rôle dans leur étiologie.

4. INFLAMMATION CHRONIQUE ET CANCER

Le rôle de l'inflammation chronique dans la survenue des cancers a été suggéré depuis le 19ème siècle par Virchow, basé sur l'hypothèse que l'origine des cancers se situait dans des zones d'inflammation chronique. Les cellules inflammatoires et les cytokines, chemokines et prostaglandines qu'elles produisent, sont présentes dans le tissu tumoral et sont les mêmes que dans le microenvironnement observé dans les phénomènes de réponse inflammatoire chronique et de réparation tissulaire [69]–[72]. La réponse inflammatoire s'autorégule dans le temps grâce à un équilibre entre des facteurs pro et anti-inflammatoires. Si la réponse inflammatoire dure trop longtemps, elle peut devenir chronique, et sécréter des facteurs de croissance, participant au développement tumoral, à l'angiogenèse, et la promotion d'une instabilité génomique par le biais de dommages oxydatifs de l'ADN. Plus tardivement, les

chemokines favoriseraient la progression tumorale et les métastases. Plusieurs mécanismes biologiques sont en faveur d'un lien fort entre inflammation et développement du cancer.

Pour le cancer de la prostate, un mécanisme biologique de la carcinogenèse prostatique a été proposé par De Marzo suggérant que l'inflammation chronique provoquerait la formation de zones d'atrophie inflammatoire proliférative (PAI) et de néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN), considérées comme des lésions pré-cancéreuses [73]–[75]. En effet, la présence d'infiltrats inflammatoires à proximité de ces zones serait en faveur de cette hypothèse [74], [76]. Une étude a montré que les tissus prostatiques avec une preuve histologique d'inflammation à la biopsie étaient plus à même de développer des cellules tumorales que ceux n'en ayant pas [77].

Concernant le cancer du sein, une étude a montré qu'un état pro-inflammatoire associant des taux élevés d'aromatase dans le sang, une hypertrophie des adipocytes et des niveaux plus élevés de C-Reactive Protein, leptine, insuline et triglycérides circulants, lié à la prédominance de tissu adipeux blanc dans la glande mammaire, pourrait être impliqué dans la carcinogénèse, et ceci même chez des femmes ayant un IMC normal [78]. Concernant le cancer colorectal, un modèle d'association entre inflammation chronique et cancer est représenté par les patients porteurs d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) pour lesquels, dans une méta-analyse, le risque estimé de survenue de cancer colorectal était de 2 % après 10 ans, 8 % après 20 ans et 18 % après 30 ans de maladie [79]. De plus il existait une forte concordance entre l'extension de l'atteinte liée à la MICI et le risque du cancer avec un SIR de 1,7 pour une rectite, 2,8 pour une colite gauche et de 14,8 pour une pancolite [57]. Cependant, lorsqu'une personne est atteinte de MICI, le processus de carcinogénèse est souvent plus rapide et multifocal [80], [81]. Toutes ces études sont en faveur d'un lien fort entre inflammation chronique et carcinogénèse.

4.1. Composition du microenvironnement inflammatoire et mécanismes physiopathologiques

La composition du microenvironnement inflammatoire ainsi que différents mécanismes physiopathologiques ont été suggérés pour mieux comprendre le rôle de l'inflammation chronique dans la carcinogénèse [82].

Les cellules inflammatoires

Le microenvironnement inflammatoire des tumeurs est caractérisé par la présence de leucocytes dans le stroma et dans les aires tumorales. Ces lymphocytes pourraient contribuer à la croissance et l'expansion tumorale et à l'immunosuppression associée avec la pathologie maligne. Parmi eux les macrophages associés aux tumeurs sont un composant de l'infiltrat de la plupart des tumeurs. Ces macrophages peuvent tuer les cellules tumorales ou entraîner des réactions de destruction centrées sur l'endothélium vasculaire. Cependant, ils peuvent au contraire stimuler la prolifération cellulaire, promouvoir l'angiogenèse et favoriser l'envahissement local et les métastases. Les cellules dendritiques associées aux tumeurs ont un phénotype immature et une capacité déficiente à stimuler la réponse immune par les cellules T, ne permettant pas une action efficace contre les antigènes tumoraux. Enfin, les lymphocytes de type T associés aux tumeurs produisent des interleukines IL 4 et 5 qui sont associées à la réponse immune T-helper type 2, inefficace en cas de tumeurs et virus.

Le stroma tumoral

A côté de ces cellules inflammatoires, le stroma tumoral est constitué de nouveaux vaisseaux, tissu conjonctif et matrice de fibrine. Contrairement à une blessure qui se régénère et s'arrête d'elle-même, les tumeurs secrètent un facteur de perméabilité vasculaire qui peut amener à une extravasation de fibronectine et fibrine et une génération continue de matrice extracellulaire. Les cytokines relarguées par les plaquettes comme le transforming growth factor-beta (TGF-beta) et le vascular endotheloid growth factor (VEGF) participent à l'angiogenèse tumorale.

Il est maintenant connu que les cytokines inflammatoires et chemokines qui sont produites par les cellules tumorales elles-mêmes ou les leucocytes associés aux tumeurs et plaquettes contribuent directement à la progression de la pathologie tumorale. C'est notamment le cas :

- Du tumor necrosis factor (TNF) qui est un médiateur majeur dans l'inflammation avec des actions sur la destruction et la réparation tissulaire. Il peut par exemple détruire des vaisseaux tumoraux mais aussi de manière chronique promouvoir le développement tumoral, notamment par le biais de dommage oxydatifs sur l'ADN.
- Des interleukines (IL) 1 et 6 qui stimulent la croissance tumorale et la résistance au traitement.

- De la cyclo-oxygénase 2 qui transforme l'acide arachidonique en prostaglandines qui à leur tour entraînent des réactions inflammatoires dans les tissus endommagés.

Les oncogènes

Une susceptibilité génétique des cancers et leur sévérité peut être associée à des polymorphismes génétiques appelés oncogènes en lien avec les cytokines inflammatoires. Les facteurs de transcription NF-kappaB, STAT3 sont des coordinateurs de l'immunité innée et de l'inflammation. Ils activent l'expression de gènes codant pour des cytokines inflammatoires, des molécules d'adhésions des enzymes comme la cyclo-oxygénase, qui synthétise les prostaglandines et des facteurs angiogéniques et permettent par-là la survie des cellules tumorales en induisant l'expression de gènes anti-apoptose.

4.2. Inflammation chronique et facteurs de risque de cancer

Plusieurs situations d'inflammation chronique, comme les infections chroniques et l'obésité, ont été décrites comme pouvant jouer un rôle dans la survenue de nombreux cancers [83].

Infections chroniques

Il a été estimé que environ 15 % du fardeau global des cancers était attribuable à des agents infectieux (*Helicobacter Pylori* par exemple pour le cancer gastrique). Par exemple, des études ont montré que les infections à tropisme prostatique pourraient jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique en raison de l'inflammation chronique qu'elles entraîneraient [84], [85]. Parmi ces infections, les infections sexuellement transmissibles (IST) et les infections génito-urinaires (IGU) ont été associées à la survenue de cancer de la prostate dans certaines études. Cependant, ces résultats sont contradictoires d'une étude à l'autre. Globalement, le fait d'avoir au moins un antécédent d'IST entraînerait une augmentation du risque de cancer de la prostate [86]. Concernant les IGU, une méta-analyse étudiait le lien entre prostatite et cancer de la prostate dans 20 études cas-témoins publiées entre 1990 et 2012. Cette méta-analyse observait une association positive statistiquement significative entre les antécédents personnels de prostatite et le cancer de la prostate [87]. Concernant le cancer colorectal, la composition du microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement du cancer colorectal. *Escherichia coli* par exemple, serait un cofacteur de développement de cancer colorectal chez les patients atteints de maladie chronique inflammatoire intestinale [88].

Concernant le cancer du sein, il n'a pas été trouvé de lien entre infection et développement de ce cancer.

Obésité

Une autre situation pro-inflammatoire chronique est retrouvée en situation d'obésité. En effet, les individus obèses seraient plus à risque de développer un cancer et au moins 3,6 % des nouveaux cas de cancer chez l'adulte de plus de 30 ans pourraient être liés à l'obésité [89]. Il existe un lien étroit entre l'obésité et l'inflammation ce qui amène au développement d'un nouveau concept de « metaflammation » [90], [91]. Alors que les adipocytes normaux produisent des facteurs anti-inflammatoires comme l'adiponectine, l'IL-4 et IL-10, les adipocytes de sujets obèses sont une source de médiateurs pro-inflammatoires comme la leptine, l'IL-1, l'IL-6 et le TNF. Ces adipokines initient une cascade pro-inflammatoire résultant en une dérégulation du système métabolique entraînant une augmentation des concentrations d'insuline et d'IGF1, altèrent le microenvironnement tumoral, et favorisent l'angiogenèse et la prolifération tumorale (Figure 10).

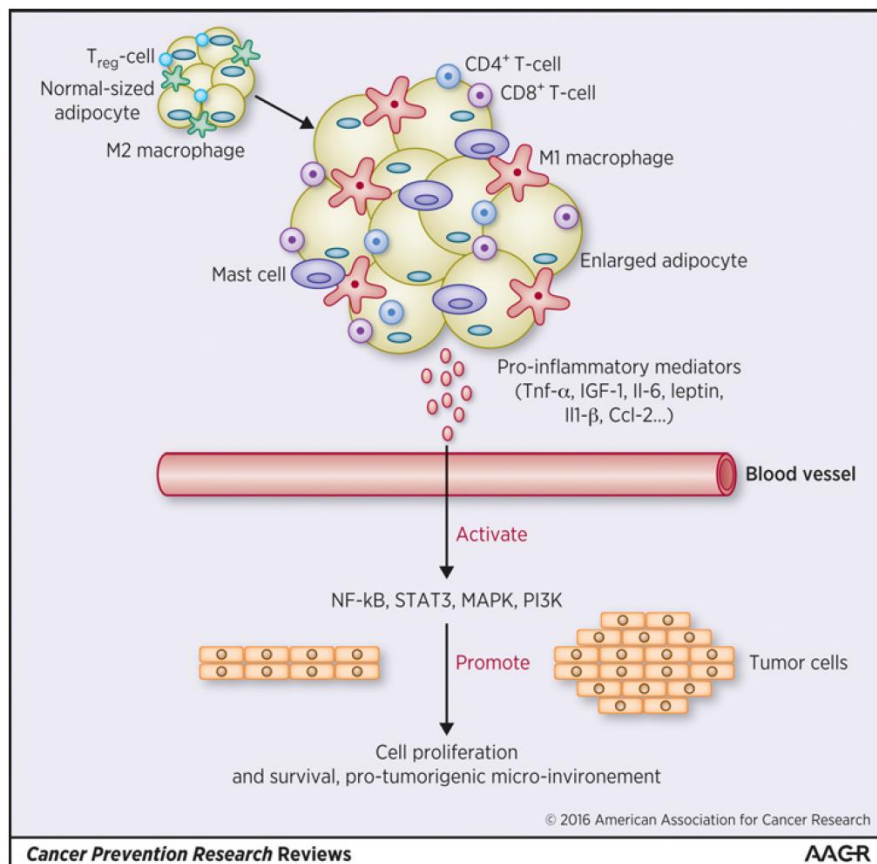


Figure 10. Voies de signalisation entre obésité et cancer [Source [83]].

5. CONSOMMATION D'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS ET CANCERS

De façon intéressante, cette réflexion sur le rôle de l'inflammation chronique a également conduit à l'hypothèse d'une possible chimioprévention des cancers grâce à la consommation d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). Dans ce contexte, la prise médicamenteuse d'AINS est étudiée avec beaucoup d'intérêt dans le but de développer des stratégies de prévention primaire ou même secondaire. Les bases biologiques de cet effet « protecteur » reposeraient sur une induction de l'apoptose par les AINS et sur l'implication de la cyclo-oxygénase dans la carcinogénèse.

5.1. Principe des AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens regroupent l'ensemble des médicaments qui possèdent des propriétés complexes, associant à la fois des effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques [92]. Ils agissent en inhibant les cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX), enzymes qui catalysent le déroulement de la cascade métabolique inflammatoire qui conduit à la synthèse de l'acide arachidonique, des prostaglandines, des prostacyclines et des thromboxanes. Il existe deux iso-enzymes de la cyclo-oxygénase (Figure 11). La cyclo-oxygenase 1 (COX-1), catalysant la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A2 (TXA2, prostaglandine vasoconstrictrice et proagrégante) par les plaquettes. La cyclo-oxygenase 2 (COX-2) qui est essentiellement une iso-enzyme inductible, conduisant à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.) et régulant la synthèse de prostacyclines (PGI2), prostaglandines vasodilatatrices et antiagrégantes, par les cellules endothéliales.

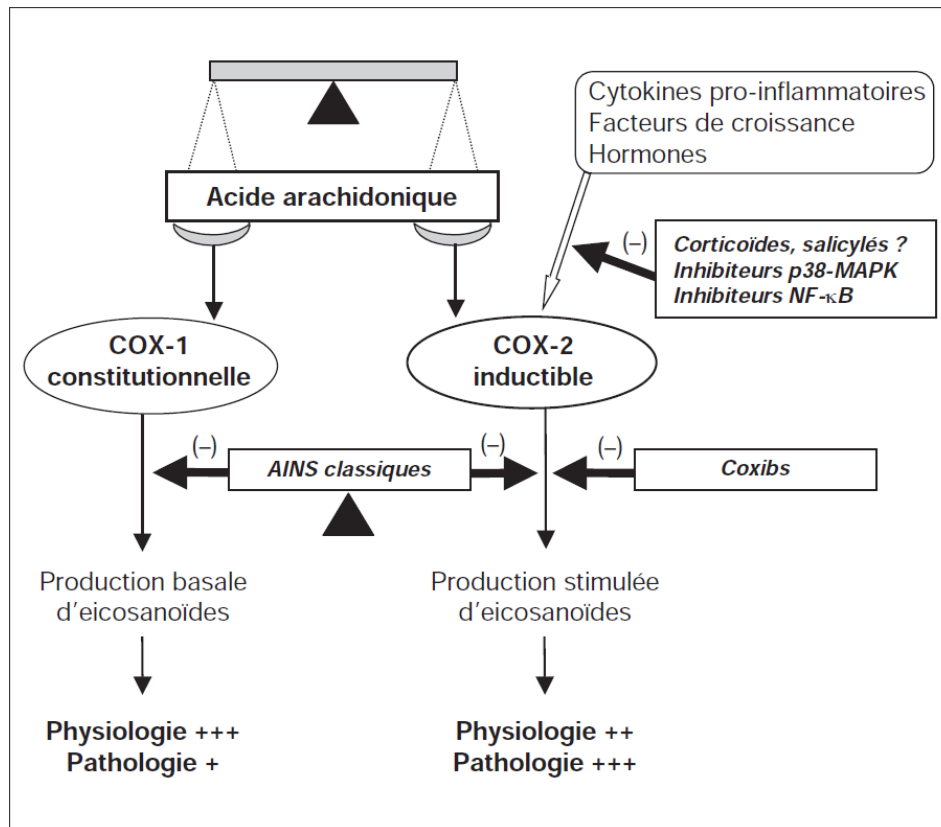


Figure 11. Les iso-enzymes de la cyclo-oxygénase et leur fonction [Source [93]].

Le terme d'AINS regroupe les salicylés dont fait partie l'aspirine, les AINS usuels (ou classiques) et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs, les deux derniers sont regroupés sous le terme AINS non aspirine.

Une classification basée sur la sélectivité anti-COX paraît plus adaptée à rendre compte de la réalité des effets escomptés (Figure 12) [94] :

- Les anti-COX-1 préférentiels : représentés par l'aspirine à faible dose (300 mg par jour ou moins), employée comme antiagrégant à visée antithrombotique, mais aussi l'indométacine et le piroxicam ;
- Les anti-COX-2 préférentiels : nimesulide (Nexen®), méloxicam (Mobic®) ;
- Les anti-COX-2 sélectifs : celecoxib (Celebrex®), parecoxib (Dynastat®), etoricoxib (Arcoxia®), qui se démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène et l'absence d'effet antiagrégant plaquettaire ;
- Les AINS usuels, qui tous inhibent COX-2 et COX-1.

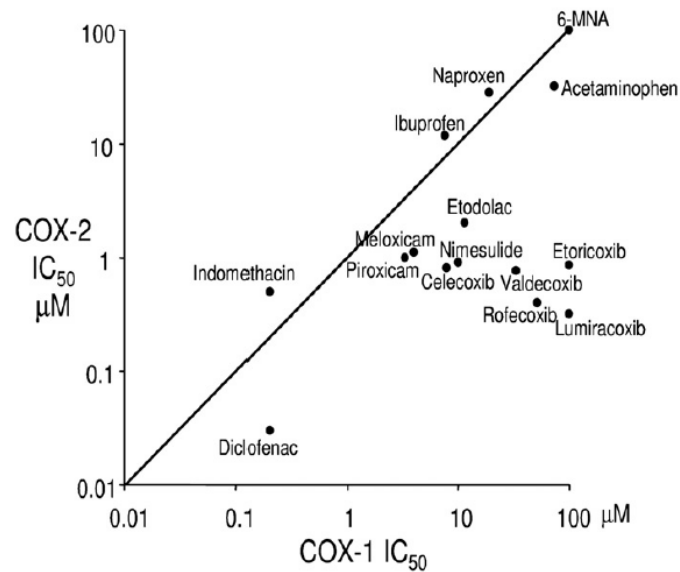


Figure 12. Ratio d'activité COX-1 COX-2 des principaux AINS [Source [94]].

Indications

Action antipyrétique : Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

Action antalgique : Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux aigus (douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL) ou chroniques (affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques).

Action anti-inflammatoire : Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur. L'action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d'AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre. Aussi certaines spécialités d'AINS sont-elles commercialisées à faible dose en tant qu'antalgique et/ou antipyrétique.

Action antiagrégante (pour les salicylés) : En prévention primaire, en l'absence de diabète, une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seul (75-160 mg/j) est recommandée lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé (risque cardio-vasculaire fatal > 5 % calculé selon la table SCORE).

En prévention secondaire, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- en monothérapie par 75-325 mg/j d'aspirine après un accident vasculaire cérébral, en cas de maladie coronarienne stable (y compris après pontage) ou en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique
- en bithérapie (aspirine 75-160 mg/j + clopidogrel), après infarctus du myocarde (avec ou sans pose de stent) ou pose d'un stent hors contexte d'infarctus du myocarde
- en bithérapie aspirine + prasugrel ou aspirine + ticagrelor dans les suites d'un syndrome coronarien aigu.

Effets indésirables

Tous les AINS peuvent exposer aux mêmes complications. Néanmoins, la survenue d'effets indésirables dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Parmi eux, des effets indésirables digestifs (ulcères gastroduodénaux simples ou compliqués d'hémorragie digestive ou de perforation), un risque de saignement associé à l'utilisation de l'aspirine (gastro-intestinaux et du tractus urinaire, mais également intracrâniens dans certains cas), des réactions cutanéomuqueuses (prurit, éruptions diverses, stomatite, rhinite, bronchospasme et, dans une bien moindre mesure, œdème de Quincke ou choc anaphylactique), des complications rénales (rétention hydro-sodée se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive, une insuffisance rénale aiguë), et des complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) peuvent être observés.

Les coxibs comporteraient également une augmentation risque cardiovasculaire découlant de leur mécanisme d'action qui conduit au déséquilibre de la balance Thromboxane A2/Prostaglandine I2, au détriment de cette dernière. Des études ont suggéré que ce sur-risque concernerait plus particulièrement les patients présentant des antécédents récents (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) [95]. En conséquence, les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une

insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...), doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant la prescription de tout AINS.

5.2. La consommation d'AINS en France et dans le monde

En France, l'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), rapporte que les antalgiques est la classe la plus vendue [96]. L'ibuprofène est au deuxième rang des substances les plus vendues, l'acide acétylsalicylique est au 7ème rang et le diclofénac au 12ème rang.

Les AINS restent l'un des médicaments les plus prescrits dans le monde [97]. La fréquence d'utilisation des Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxibs) a diminué suite au retrait mondial de commercialisation du rofecoxib en septembre 2004 suivi du valdecoxib en avril 2005 (Figure 13). Une étude américaine notamment rapporte que l'utilisation des coxibs est passée de 55,1 % en 2003 à 29,2 % en 2005 ($p < 0,001$), alors que les AINS non sélectifs ont vu leur prescription s'accroître passant de 50,2 % à 73,9 % ($p \leq 0,01$) respectivement [98]. Ce retrait a fait suite à la publication de l'étude : Vioxx® Gastrointestinal Outcomes Research Study (VIGOR; 8 076 patients) dont les résultats ont montré que le risque relatif de développer un événement thrombotique cardiovasculaire avec le rofecoxib comparé au naproxène (AINS usuel) était de 2,38 [1,39-4,00] $p = 0,002$). Il est à noter que dans une autre étude : Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS; 8 059 patients), il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'événement cardiovasculaire sous celecoxib vs un AINS usuel [99], [100].

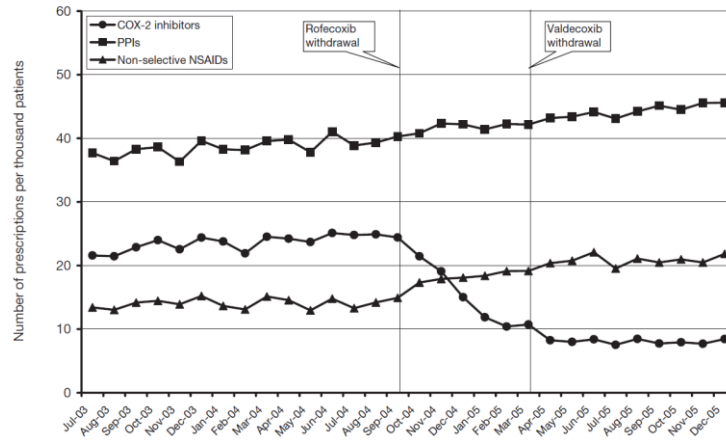


Figure 13. Tendance du nombre de prescriptions pour 1 000 patients par mois d'inhibiteurs de la COX, Inhibiteur de la pompe à proton (IPP) et AINS non sélectifs entre 2003 et 2005 [Source [101]].

5.3. Mécanisme d'action des AINS sur la carcinogénèse

Les données des études observationnelles ou randomisées menées chez l'Homme vont dans le sens des observations menées dans des modèles animaux qui ont montré que les AINS entraîneraient une réduction de l'incidence de cancer [82].

Plus de 90 % des 110 études publiées chez l'animal ont rapporté un effet anti-tumoral des AINS [102].

Le premier modèle animal était basé sur l'induction du cancer en utilisant de fortes doses de carcinogènes. Des agents anti-inflammatoires incluant l'indométacine [103], le piroxicam [104], [105] et le sulindac [106] réduisaient le nombre d'animaux développant une tumeur et le nombre de tumeurs par animaux. Un deuxième modèle animal a été créé avec une mutation hétérozygote du gène APC de la souris qui mène à un cancer colique spontané. Ce modèle ressemble aux polyposes adénomateuses familiales mais une différence importante réside dans le fait que les tumeurs sont localisées plutôt dans l'intestin grêle que dans le côlon comme chez les hommes. Une étude chez ces souris a montré que l'aspirine à forte dose réduisait de manière significative le nombre et le volume tumoral [107].

Deux mécanismes d'action complémentaires des AINS posent les bases de la compréhension de leurs effets : la restauration de l'apoptose et l'inhibition des cyclo-oxygénases. Les bases biologiques de ces effets ont particulièrement été étudiées pour le cancer colorectal.

Une étude chez l'Homme, a montré que le sulindac diminuait la taille des polypes adénomateux dans la polypose familiale en augmentant l'apoptose plutôt qu'en diminuant la prolifération [108]. Les AINS favoriseraient l'apoptose dans les cellules cancéreuses coliques via une augmentation majeure de l'acide arachidonique, un précurseur des prostaglandines [109]. L'acide arachidonique entraîne la conversion du sphingomyéline en céramide, un médiateur connu de l'apoptose.

Les AINS pourraient également diminuer le risque de survenue du cancer via l'inhibition des cyclo-oxygénases qui catalysent la production de prostaglandines [110], [111]. Des études ont montré que des taux élevés de prostaglandines étaient retrouvés dans le tissu tumoral colique par rapport aux tissus sains. Des études plus récentes ont également montré que les prostaglandines étaient impliquées dans l'angiogénèse tumorale, la prolifération cellulaire et l'inhibition de la surveillance immunitaire et l'apoptose [112]. De plus, des études sur le cancer colorectal ont montré une augmentation de l'expression de COX-2 en comparaison avec la muqueuse colique saine. Ceci a également été observé dans le tissu tumoral mammaire et prostatique [113]. Dans deux larges cohortes prospectives, l'association négative observée avec l'aspirine était plus importante pour les tumeurs qui sur-exprimaient COX-2 [114], [115]. L'expression de COX-2 pourrait également augmenter le potentiel métastatique du cancer et possiblement influencer la survie du patient [116], [117]. En effet, dans une étude par exemple, la survie à dix ans était significativement plus élevée avec les niveaux les plus faibles d'expression de COX-2 (68 % vs 35 %) chez 76 patients avec une variété de stades de cancer colorectal [117]. Ceci suggérerait que l'activation de COX-2 pourrait promouvoir la croissance tumorale. Il pourrait également y avoir une interaction entre l'inhibition de COX-2 et l'induction de l'apoptose. Dans une étude, la mutation RAS (trouvée chez 50 % des cancers colorectaux) rendaient les cellules épithéliales de l'intestin de rat plus résistantes à l'apoptose spontanée [118]. Cependant, dans une autre étude, un antagoniste sélectif de la COX-2 différent induisait l'apoptose de cellules cancéreuses colorectales qui n'exprimaient pas COX-2 suggérant que d'autres mécanismes ne passant pas par COX-2 pourraient être à l'œuvre [119]. La plupart des données expérimentales de l'action de l'aspirine et des AINS sur la carcinogénèse se sont focalisées sur le blocage de COX-2 qui requière généralement des doses plus importantes d'aspirine et d'AINS. Cependant, de faibles doses d'aspirine (doses antiagrégantes) pourraient être associées à un risque plus faible de décès par cancer. Ceci reposerait sur l'hypothèse que l'aspirine peut également avoir une action antitumorale par l'inhibition de la COX-1 qui peut elle-même générer des médiateurs lipidiques comme la

thromboxane A₂ et les prostaglandines E₂ et le relargage de facteurs de croissance et angiogéniques [82]. La prostaglandine E₂ est un puissant stimulateur des cellules colorectales mises en cultures. L'aspirine exercerait vraisemblablement un effet bénéfique en diminuant la synthèse de cette prostaglandine E₂ [120]–[122].

Il y a aussi de plus en plus de preuves que l'inhibition de la COX-2 pourrait également influencer sur l'expression de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Des modèles animaux ont démontré l'association entre la voie EGFR et le développement de cancer colique [123], [124]. Les prostaglandines dérivées de la COX-2 activeraient les voies de signalisation de l'EGFR [125], [126].

5.4. Consommation d'AINS et risque de cancer de la prostate, du sein et colorectal

De plus en plus d'études observationnelles et quelques essais randomisés se sont intéressés au rôle de la consommation d'AINS dans la survenue des cancers. Alors que la relation entre la consommation d'aspirine et les cancers colorectaux est relativement bien établie, le rôle de la consommation d'AINS, quels qu'ils soient, dans les cancers de la prostate et du sein reste plus discuté. De même, le rôle de la consommation d'AINS non aspirine dans les cancers colorectaux reste également discutée. Nous allons faire un état des lieux de la littérature sur la consommation d'AINS dans la survenue de ces trois localisations de cancer.

Consommation d'AINS et cancer de la prostate

Etudes observationnelles (Tableau 1) :

Une association inverse entre la consommation au long court de tout type d'AINS et le cancer de la prostate a été suggéré dans trois études de cohorte [127]–[129]. La cohorte la plus large ayant étudié cette association parmi 70 144 hommes est l'American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort [127]. Le recueil de la consommation d'AINS était obtenu par questionnaire à l'inclusion dans la cohorte et cinq ans après l'inclusion. Après neuf ans de suivi, 4 853 cas incidents de cancer de la prostate étaient diagnostiqués. Une consommation de 30 prises ou plus par mois pendant au moins cinq ans d'AINS était significativement associée à une réduction du risque d'incidence du cancer de la prostate (RR=0,82 [0,71-0,94] pour les AINS non aspirine, RR=0,85 [0,73-0,99] pour l'aspirine).

Une étude de cohorte italienne récente montrait qu'une faible dose d'aspirine était associée à une diminution du risque de cancer de la prostate (RR=0,64 [0,48-0,86]), particulièrement

après 5 ans de consommation (RR=0,42 [0,21-0,91]) [128]. La troisième étude de cohorte retrouvait une association négative chez les patients de moins de 70 ans consommateurs d'AINS non aspirine (RR=0,39 [0,18-0,86]) [129].

Deux études cas-témoins canadiennes portant sur les données de la même base médico-administrative (Sakatchewan Prescription Drug Plan) ont également retrouvé une réduction modeste du risque de cancer de la prostate particulièrement chez les consommateurs d'AINS non aspirine (OR=0,71 [0,58-0,86] [130] et OR=0,88 [0,82-0,94] [131]). Cette association n'était pas retrouvée dans la dernière étude chez les consommateurs d'aspirine (OR=1,01 [0,95-1,07]) [131]. Des données additionnelles sur l'effet de l'aspirine viennent de la Physician's Health Study, dans laquelle 22 071 hommes étaient tirés au sort entre aspirine, carotène, les deux ou placebo en 1981 et 1982 [132]. La partie consacrée à l'étude de l'aspirine s'est terminée en 1988 mais la plupart des hommes ont continué à prendre de l'aspirine au long court. En 2009, 509 hommes étaient décédés de cancer de la prostate et il y avait un risque de mortalité lié au cancer de la prostate diminué chez les consommateurs réguliers d'aspirine (≥ 3 comprimés par semaine, RR=0,68 [0,52-0,89]).

A l'inverse, certaines études observationnelles ont observé une augmentation de risque de cancer de la prostate chez les consommateurs d'AINS non aspirine. Parmi celles-ci, une étude portant sur la base de données anglaise GPRD suggérait que la prise actuelle d'AINS non aspirine depuis une courte durée (inférieure à un an) était associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (OR=1,26 [1,09-1,45]) et que cette augmentation disparaissait avec une durée de plus d'un an (OR=0,89 [0,73-1,08]). La consommation d'aspirine restait quant à elle associée à une diminution du risque de cancer de la prostate (OR=0,70 [0,61-0,79]) [133]. Une autre étude basée sur le Danish National Prescription Registry retrouvait également une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les consommateurs d'AINS non aspirine (OR= 1,13 [1,10-1,15]) [134], faisant écho à deux études finlandaises, une nationale et l'autre basée sur le Finnish Prostate Cancer Screening Trial, qui ont également suggéré une augmentation du risque de cancer de la prostate avec la consommation d'AINS non aspirine [135], [136].

Tableau 1. Etudes observationnelles portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate.

Etudes de cohorte Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	RR (IC95 %)
Brasky [137]	1 550/34 132	Auto-questionnaire (VITAL)	Ibuprofene NA-AINS	0,99 (0,87-1,09) 1,01 (0,89-1,15)
Jacobs [127]	4 853/70 144	Questionnaire	NA-AINS (≥ 30/mois, ≥ 5 ans) Ibuprofene Aspirine (dose adulte)	0,82 (0,71-0,94) 0,63 (0,38-1,04) 0,85 (0,73-0,99)
Lapi [128]	187/13 453	BDMA Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database	Aspirine faible dose ≥ 2/semaine ≥ 5 ans	0,64 (0,48-0,86) 0,60 (0,43-0,83) 0,42 (0,21-0,91)
Platz [129]	141/1 244	Questionnaire	Aspirine NA-AINS AINS totaux NA-AINS < 70 ans	0,76 (0,54-1,07) 0,79 (0,54-1,16) 0,71 (0,49-1,02) 0,39 (0,18-0,86)
Shebl [138]	3 575/25 875	Questionnaire	Ibuprofene	NS
Vidal [139]	1 436/6 390	Questionnaire (REDUCE)	Aspirine NA-AINS AINS totaux	0,81 (0,68-0,96) 0,92 (0,78-1,08) 0,89 (0,72-1,10)

Surlignage en vert : associations négatives

Surlignage en rouge : associations positives

NS : Non significatif

NA-AINS : Non aspirine AINS

RR : Risque relatif

Tableau 1. (suite)

Études cas/témoins Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	OR (IC95 %)
Dasgupta [130]	2 025/2 150	Sakatchewan Prescription Drug Plan	NA-AINS Aspirine	0,71 (0,58-0,86) 0,84 (0,74-0,96)
Garcia Rodriguez [133]	2 183/10 000	GPRD	NA-AINS ≤ 1 an NA-AINS > 1 an Aspirine	1,26 (1,09-1,45) 0,89 (0,73-1,08) 0,70 (0,61-0,79)
Harris [140]	229/458	Dossier medical hospitalier	Coxibs	0,45
Mahmud [131]	9 007/35 891	Sakatchewan Prescription Drug Plan	NA-AINS Aspirine AINS totaux	0,88 (0,82-0,94) 1,01 (0,95-1,07) 0,87 (0,80-0,94)
Murad [141]	1 016/5 043	Niché dans essai Auto-Questionnaire	NA-AINS AINS totaux	1,32 (1,04-1,67) 1,25 (1,07-1,47)
Perron [142]	2 221/11 105	Quebec health insurance system Database	NA-AINS > 4 ans Aspirine 1/j ≥ 8 ans	1,30 (0,62–2,76) 0,82 (0,71–0,95)
Salinas [143]	1 001/942	Interview	NA-AINS Aspirine Coxibs	1,05 (0,84-1,32) 0,82 (0,68-0,99) 1,47 (0,88-2,47)
Skriver [134]	35 600/177 992	Danish National Prescription Registry	NA-AINS Aspirine	1,13 (1,10-1,15) 0,94 (0,91-0,97)
Veitonmäki [135]	24 657/24 657	Finnish Cancer Registry	AINS totaux Coxibs	1,38 (1,33-1,43) 1,2 (1,1-1,5)
Veitonmäki [136]	30 194/48 421	North Jutland Prescription Registry	AINS totaux Coxibs	1,45 (1,33-1,59) 1,3 (1,1-1,59)
Vinogradova [144]	14 764/61 853	QResearch primary care database	Coxibs > 1 an entre 1 et 3 ans avant la date incidente	1,10 (0,94-1,29)

Surlignage en vert : associations négatives

Surlignage en rouge : associations positives

NS : Non significatif

NA-AINS : Non aspirine AINS

Concernant plus spécifiquement les consommateurs d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, une étude cas-témoins américaine portant sur 229 cas de cancers de la prostate diagnostiqués entre 2002 et 2004 dans un centre hospitalier rapportait une diminution du risque de 55 % [140]. En revanche, une association positive était observée dans deux études finlandaises [135], [136] alors qu'une étude anglaise ne retrouvait pas d'association avec le cancer de la prostate pour des consommations de coxibs entre un et 3 ans précédant la date d'incidence ($OR=1,10$ [0,94-1,29]).

Méta-analyses (Tableau 2) :

Les méta-analyses publiées retrouvaient une diminution modeste mais significative du risque de cancer de la prostate chez les consommateurs d'aspirine [145]–[150]. Les risques relatifs allaient de 0,83 [0,77-0,89] à 0,95 [0,93-0,98]; les trois méta-analyses les plus récentes ont analysé des données de 22, 29 et 31 études observationnelles, respectivement [146]–[148]. Elles observaient une diminution du risque des cancers de la prostate chez les consommateurs d'aspirine ($RR=0,86$ [0,81-0,92], $RR=0,95$ [0,93-0,98], $RR=0,90$ [0,75-1,07], respectivement). Une méta-analyse plus ancienne retrouvant des associations similaires n'avait pas mis en évidence d'effet en fonction de la dose et de la durée de la consommation d'aspirine [149].

Concernant la consommation d'AINS non aspirine, une modeste association inverse était également retrouvée (RR compris entre 0,90 et 1,01), avec une grande hétérogénéité des études en terme de méthodologie et de définition de l'exposition [145], [146], [148], [150].

Tableau 2. Méta-analyses portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate.

Auteur	Design études	Nb de cas	RR AINS totaux (IC95 %); test hétérogénéité	RR Aspirine (IC95 %); test hétérogénéité	RR NA-AINS (IC95 %); test hétérogénéité
Wang [146]	14 C-T 15 Cohortes	?	1,18 (1,15-1,22); p<0,001	0,95 (0,93-0,98); p<0,01	0,94 (0,90-0,98); p<0,01
Huang [147]	13 C-T 9 Cohortes	64 838	—	0,86 (0,81-0,92); p=0,001 - durée ≥ 4 ans : RR 0,82 (0,72-0,93) ; p=0,091	—
Liu [148]	18 C-T 13 Cohortes	83 740	0,90 (0,75-1,07); p<0,001	0,92 (0,87-0,97); p<0,001	1,01 (0,90-1,13); p<0,001
Bosetti [149]	9 C-T 15 Cohortes	37 452	—	0,90 (0,85-0,96); p<0,001 Pas de tendance en fonction dose/durée, ni grade	—
Mahmud [145]	10 C-T 14 Cohortes	24 230	0,89 (0,73-1,09); p<0,001	0,83 (0,77-0,89); p=0,05	0,90 (0,80-1,01); p=0,027
Jafari [150]	13 C-T 7 cohortes	25 768	0,92 (0,86-0,97); p<0,001	0,95 (0,91-1,00); p=0,31	0,92 (0,85-1,00); p=0,02

Agressivité tumorale :

Plusieurs études se sont également intéressées au rôle des AINS en fonction de l'agressivité tumorale (Tableau 3). La plupart des études retrouvaient une association négative entre la consommation d'aspirine et le cancer de la prostate avancé, avec des définitions variables de cancer avancé. Parmi elles, une étude canadienne a retrouvé une association négative entre la consommation quotidienne d'aspirine pendant cinq ans et la survenue d'un cancer de haut grade ($GS \geq 7$: OR=0,79 [0,38-1,64]) [131] et cet effet d'une consommation quotidienne pendant plusieurs années était observé dans deux autres études américaines, l'une portant sur les cancers de prostate avec un score de Gleason ≥ 7 : OR=0,72 [0,47-1,09] [137] et l'autre sur les stades III-IV, RR=0,64 [0,39-1,05] [127]. Cette association négative observée avec l'aspirine était également observée dans trois méta-analyses avec des RR allant de 0,81 à 0,87 [145], [147], [149]. En revanche, aucune association n'a été observée chez les consommateurs d'AINS non aspirine dans une méta-analyse avec un RR=1,00 [0,63-1,58] [145], comme dans les données de différentes études observant des OR non significatifs allant de 0,42 [0,18-1,02] à 1,20 [0,84-1,71] [127], [137], [138], [143], [151].

Tableau 3. Etudes observationnelles portant sur l'association entre la consommation d'aspirine et la survenue du cancer de la prostate avancé.

Auteur	N de cas/témoins	Aspirine	OR (IC95 %)	Définition cancer avancé
Norrish [151]	192/480	Tous	0,71 (0,47-1,08)	Invasion extracapsulaire ou GS ≥ 7
Bosetti [152]	383/1 131	> 1/sem > 6 mois	1,31 (0,86-1,99)	GS 7-8, stade III-IV
Jacobs [127]	638/70 144	≥ 30 /mois > 5 ans	0,64 (0,39-1,05)	Stade III ou IV au diagnostic ou décès ou stade inconnu
Habel [153]	719/91739	> 6/sem > 1 an	0,71 (0,45-1,14)	Atteinte régionale ou à distance
Liu [154]	506/506	2/sem > 1 mois	0,66 (0,51-0,86)	GS ≥ 7 , stade $\geq$ T2c et PSA ≥ 10 ng/mL
Mahmud [131]	289/308	≥ 1 / jour dans les 5 dernières années	0,79 (0,38-1,64)	GS ≥ 7
Salinas [143]	315/942	> 1/semaine > 3 mois	0,77 (0,58-1,02)	GS ≥ 7 ou atteinte régionale ou à distance ou PSA ≥ 20 ng/mL
Brasky [137]	213/34 132	≥ 4 j/sem ≥ 4 ans	0,72 (0,47-1,09)	GS ≥ 7
Dhillon [155]	808/47 271	Aspirine actuelle	0,85 (0,72-1,00) GS 8-10 : 0,74 (0,59-0,91)	Cancer localement avancé (T3b-T4 ou N1 and M0) ou M1 ou décès)
Shebl [138]	1 559/29 450	> 1/j dans l'année précédente	0,88 (0,82-0,99)	Extension extravasculaire ou N1 ou M1
Menezes [156]	513/1029	1/sem > 6 mois	1,06 (0,87-1,29)	Atteinte régionale ou à distance
Huang [147]	12 études		0,86 (0,78-0,95)	
Bosetti [149]	11 études		0,87 (0,80-0,95)	
Mahmud [145]	10 études		0,81 (0,72-0,92)	

En résumé, il semble exister une association légèrement négative entre la consommation d'aspirine, d'AINS non aspirine et la survenue de cancer de la prostate. Néanmoins, ces résultats sont basés sur des définitions d'exposition aux AINS différentes. De plus, très peu d'études se sont plus spécifiquement intéressées à la sélectivité anti-COX des AINS étudiés. Les associations observées avec l'aspirine semblent légèrement plus prononcées pour les cancers de la prostate agressifs ou avancés.

Consommation d'AINS et cancer du sein

Etudes observationnelles (Tableau 4) :

Parmi les études de cohorte, certaines études faisaient état d'une association négative entre la consommation d'AINS et la survenue de cancer du sein. Concernant les AINS totaux, une étude américaine retrouvait un $RR=0,64$ $[0,50-0,82]$ [157], avec pour l'aspirine, un $HR=0,57$ $[0,40-0,81]$ et pour l'ibuprofène, un $RR=0,53$ $[0,33-0,84]$. Deux autres études de cohorte ont retrouvé une association négative avec la consommation d'AINS totaux, l'une portant sur une base de données médico-administrative avec un $RR=0,95$ $[0,91-0,99]$ [158], l'autre basée sur un questionnaire retrouvant un $RR=0,80$ $[0,67-0,95]$. A l'inverse, une association positive entre la consommation d'AINS et la survenue de cancer du sein était retrouvée dans trois études de cohorte, dont deux études danoises, l'une portant sur les données de registre du North Jutland, retrouvant une augmentation de risque de cancer du sein chez les consommateurs d'AINS totaux ($RR=1,1$ $[1,0-1,2]$) ; et l'autre reposant à la fois sur des données de questionnaire et de BDMA retrouvant un $RR=1,34$ $(1,14-1,54)$, chez les consommateurs d'AINS totaux. Une dernière étude, menée sur une cohorte de 77 413 femmes américaines incluses dans la "Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort" retrouvait que la consommation d'AINS totaux n'était pas associée à la survenue de cancer du sein ($RR=1,07$ $[0,96-1,21]$ pour ≥ 60 comprimés par mois, et ce, même pour une longue durée de consommation d'AINS ($RR=1,05$ $[0,88-1,26]$) mais retrouvait une augmentation de risque de cancer du sein chez les femmes rapportant une consommation passée ou ponctuelle d'AINS ($RR=1,15$ $[1,03-1,29]$) ou une consommation actuelle de courte durée ($RR=1,16$ $[1,02-1,31]$) en comparaison aux femmes n'ayant jamais consommé d'AINS. Sept autres études n'ont pas montré d'associations significatives [157]–[168].

Les études cas-témoins sont globalement en faveur d'une légère diminution du risque de cancer du sein avec la consommation de tout type d'AINS avec des ORs compris entre 0,4 (0,3-0,6) et 1,1 (0,8-1,4) [169]–[181]. Parmi ces études, cinq se sont plus spécifiquement intéressées au rôle des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 [144], [169], [179], [182], [183]. Une étude a montré que la consommation de celecoxib pendant plus de 12 mois à une dose standard de 200 mg/jour était associée négativement au cancer du sein (OR=0,84 [0,73-0,97]). Les associations les plus prononcées étaient observées avec une exposition au rofecoxib pendant plus de deux ans (OR=0,54 [0,37-0,80]) [179]. Cette association négative était également retrouvée dans une étude américaine (OR=0,29 [0,14-0,29]) [140] et une étude canadienne (OR=0,81 [0,68-0,97]) avec également une association plus marquée mais non significative pour le rofecoxib (OR=0,80 [0,63-1,02]) par rapport au celecoxib (OR=0,88 [0,70-1,10]). En revanche, une autre étude sur les registres de prescriptions danois ne montrait pas d'association (OR=1,08 [0,99-1,18]) [183]. Enfin, seule une étude britannique portant sur la QResearch primary care database observait une association positive entre la consommation d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et la survenue du cancer du sein (OR=1,24 [1,08–1,42]).

Tableau 4. Etudes observationnelles portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer du sein.

Etudes de cohorte Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	RR (IC95 %)
Paganini-Hill [159]	214/8 818	Questionnaire	Aspirine	0,96
Schreinemachers [160]	174/11 411	Questionnaire	Aspirine	0,72 (0,52-1,00)
Egan et al [184]	2 414/89 528	Questionnaire	Aspirine	1,01 (0,80-1,27)
Harris [157]	393/32 505	Questionnaire	AINS totaux	0,64 (0,50-0,82)
	76/32 505		Aspirine	0,57 (0,40-0,81)
	37/32 505		Ibuprofene	0,53 (0,33-0,84)
Sharpe [158]	5 882/25 317	Sakatchewan Prescription Drug Plan	AINS totaux	0,95 (0,91-0,99)
Johnson [185]	938/27 616	Questionnaire	AINS totaux	0,80 (0,67-0,95)
Friis [167]	149/29 470	Questionnaire	Aspirine	0,9 (0,8-1,1)
Harris [162]	1 392/80 741	Questionnaire	AINS totaux	0,93 (0,78-1,10)
Sorensen [163]	696/172 057	North Jutland Prescription database	AINS totaux	1,1 (1,0-1,2)
Ratnasinghe [164]	131/12 834	Questionnaire	Aspirine	0,82 (0,49-1,36)
Jacobs [186]	3 008/77 413	Questionnaire	AINS totaux	1,16 (1,02-1,31)
Marshall [187]	2 391/114 640	Questionnaire	AINS totaux Ibuprofene Aspirine	1,11 (0,96-1,30) 1,51 (1,17-1,95) 0,96 (0,79-1,18)
Gallichio [188]	418/15 651	Questionnaire	AINS totaux	0,89 (0,72-1,09)
Gill [166]	3 493/98 920	Questionnaire	AINS totaux	0,88 (0,75-1,04)
Jacobs [189]	3 121/76 303	Questionnaire	Aspirine	1,02 (0,88-1,19)
Bardia [190]	3 487/22 507	Questionnaire	Aspirine NA-AINS	0,84 (0,77-0,90) 0,96 (0,89-1,04)
Friis [167]	847/28 695	Questionnaire et Danish National Prescription Registry	AINS totaux	1,34 (1,14-1,54)
Ready [168]	482/35 323	Questionnaire	AINS totaux	0,99 (0,82-1,19)
Gierach [191]	4 501/126 124	Questionnaire	AINS totaux	0,95 (0,87-1,04)
Siemes [192]	175/7 621	Questionnaire	AINS totaux	1,19 (0,81-1,73)
Eliassen [193]	1 345/112 292	Questionnaire	Aspirine NA-AINS	1,07 (0,89-1,29) 1,16 (1,01-1,34)
Bardia [194]	1 581/26 580	Questionnaire	Aspirine NA-AINS	0,80 (0,71-0,90) 0,95 (0,85-1,07)
Zhang [195]	4 734/84 602	Questionnaire	Aspirine NA-AINS	0,91 (0,81-1,01) 0,97 (0,90-1,04)
Cook [196]	1 230/39 884	Questionnaire	Aspirine	0,98 (0,87-1,09)

Tableau 4. (suite)

Études cas-témoins Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	OR (IC95 %)
Rhame [169]	1 090 / 44 990	Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)	Inhibiteurs COX-2	0,81 (0,68-0,97)
			AINS usuels	0,65 (0,43-0,99)
			Aspirine	0,75 (0,64-0,89)
Harris [171]	303/906	Questionnaire	AINS totaux	0,65 (0,5-0,9)
Rosenberg [197]	4 485/8 391	Questionnaire	AINS totaux	0,8 (0,6-1,0)
Harris [172]	511/1 534	Questionnaire	AINS totaux	0,66 (0,52-0,83)
Neugut [198]	252/322	Dossier médical	Aspirine	0,80 (0,35-1,80)
Coogan [173]	6 558/2 925	Dossier médical	AINS totaux	0,70 (0,60-0,90)
Langman [199]	3 105/9 272	GPRD	AINS totaux	1,01 (0,93-1,10)
Cotterchio [174]	3 133/3 062	Questionnaire mail	AINS totaux	0,76 (0,66-0,88)
Meier [200]	3 706/14 155	GPRD	AINS totaux	1,00 (0,9-1,1)
Moorman [175]	930/754	Dossier médical	AINS totaux	0,4 (0,3-0,6)
Terry [176]	1 442/1 420	Questionnaire	Aspirine	0,80 (0,66-0,97)
	1 443/1 420		Ibuprofène	0,91 (0,72-1,16)
Swede [177]	1 478/3 383		Aspirine	0,83 (0,75-0,93)
Zhang [201]	7 006/3 622	Questionnaire	AINS totaux	1,01 (0,90-1,13)
Harris [140]	323/649		Inhibiteurs COX-2	0,29 (0,14-0,59)
			Aspirine	0,49 (0,26-0,94)
			Ibuprofène/Naproxène	0,37 (0,18-0,72)
Davis [202]	600/647	Questionnaire	AINS totaux	1,1 (0,8-1,4)
Kirsh [178]	3 125/3 062	Questionnaire	AINS totaux	0,76 (0,66-0,88)
Brasky [180]	1 170/2 115	Questionnaire	Aspirine	0,80 (0,68-0,94)
Cronin-Fenton [183]	8 195/81 950	Danish National Prescription Registry	Inhibiteurs COX-2	1,08 (0,99-1,18)
Ashok [179]	18 368/73 472	Ingenix/Lab Rx insurance database	AINS usuels	0,85 (0,82-0,88)
			Celecoxib	0,84 (0,73-0,97)
			Rofecoxib	0,54 (0,37-0,80)
			Valdecoxib	0,81 (0,71-0,9)
Vinogradova [144]	15 666/88 125	QResearch primary care database	Inhibiteurs COX-2	1,24 (1,08-1,42)
Ou [181]	11/36	Taiwan's National Health Insurance database	AINS totaux	0,41 (0,19-0,89)

Surlignage en vert : associations négatives

Surlignage en rouge : associations positives

NS : Non significatif

NA-AINS : Non aspirine AINS

Méta-analyses (Tableau 5)

Plusieurs méta-analyses ont étudié la consommation de tout type d'AINS et le risque de cancer du sein. Ces méta-analyses peuvent difficilement conclure, de par la grande hétérogénéité dans les critères d'inclusion et les médicaments rapportés [203]. La consommation d'AINS totaux était associée à une diminution du risque de survenue de cancer du sein avec des OR allant de 0,77 [0,66-0,88] à 0,94 [0,88-1,00] [165], [203]–[206]. Ces résultats étaient observés de manière similaire chez les consommateurs d'aspirine (OR compris entre 0,75 [0,64-0,88] et 1,17 [0,50-2,71]) [149], [165], [203], [206]–[209] ainsi que chez les consommateurs d'AINS non aspirine (OR compris entre 0,75 [0,67-0,84] et 1,09 [0,99-1,20]) [165], [172], [203], [206]. Une méta-analyse rapportant des données sur les inhibiteurs sélectifs de le COX-2 retrouvait une modeste association négative avec la survenue de cancer du sein RR (0,90 [0,87-0,93]) [203].

Tableau 5. Méta-analyses portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer du sein.

Auteur (revue, année)	Design études	Nb de cas	RR AINS totaux (IC95 %)	RR Aspirine (IC95 %)	RR NA-AINS (IC95 %)
De Pedro [203]	23 C-T	87 403	0,92 (0,84-1,01)	1,00 (0,96-1,04)	Ibuprofene
	24 cohortes	47 558	0,82 (0,77-0,88)	0,87 (0,82-0,92)	1,09 (0,99-1,20)
					Inhibiteur COX-2
					0,83 (0,69-1,00) 0,90 (0,87-0,93)
					AINS usuels
					1,03 (0,99-1,08) 1,02 (0,98-1,07)
Algra [207]	15 C-T	31 075		0,88 (0,82-0,95)	
	11 cohortes	?		1,17 (0,50-2,71)	
Bosetti [149]	10 C-T	25 835		0,83 (0,76)	
	22 cohortes	27 091		0,93 (0,87-1,00)	
Gonzalez-Perez [210]	9 C-T	28 376	0,77 (0,66-0,88)	0,77 (0,69-0,86)	0,86 (0,73-1,00)
	7 cohortes	4 106			
Harris [182]	33 études	?			0,75 (0,67-0,84)
Khuder [204]	8 C-T	23 813	0,78 (0,62-0,99)		
	6 cohortes	2 724	0,87 (0,84-0,91)		
Luo [208]	13 C-T	29 271		0,86 (0,81-0,92)	
	19 cohortes	21 201			
Mangiapane [209]	6 C-T	?		0,75 (0,64-0,88)	
	4 cohortes				
Takkouche [205]	16 C-T	50 572	0,81 (0,74-0,89)	0,79 (0,72-0,86)	
	18 cohortes	7 228	0,93 (0,88-0,98)	0,92 (0,86-0,97)	
Zhao [206]	15 C-T	?	0,94 (0,88-1,00)	0,91 (0,83-0,98)	Ibuprofene
	17 cohortes				0,81 (0,67-0,97)

Essais contrôlés randomisés :

La seule étude randomisée qui a évalué l'impact de la consommation d'aspirine à faible dose (100 mg tous les deux jours) sur la survenue du cancer du sein n'a pas montré d'effet après une moyenne de 10 ans de suivi [196].

En résumé, et comme ce qui est observé dans le cancer de la prostate, il semble également exister une association légèrement négative entre la consommation d'aspirine, d'AINS non aspirine et la survenue de cancer du sein. Néanmoins, ces résultats sont également basés sur des définitions d'exposition aux AINS différentes, et très peu d'études se sont plus spécifiquement intéressées à la sélectivité anti-COX des AINS étudiés.

Consommation d'AINS et cancer colorectal

Actuellement, les données disponibles dans la littérature, ont démontré une réduction du risque d'adénomes coliques et de cancer colorectal compris entre 20 et 40 % chez les consommateurs d'aspirine, ceci variant en fonction de la dose, de la durée du traitement et de la méthodologie de l'étude. Des méta-analyses et des revues de la littérature suggèrent que la consommation d'aspirine est associée à une diminution de l'incidence du cancer colorectal, également dans sa forme métastatique [207], [211] et de la mortalité spécifique liée au cancer colorectal. Dans les études observationnelles de cohorte, la consommation régulière d'aspirine était associée à une réduction de 22 % de l'incidence du cancer colorectal. Ce bénéfice paraissait plus important pour des doses plus élevées et une durée de plus de 10 ans [212].

Etudes observationnelles et méta-analyses :

Concernant les polypes colorectaux, les patients porteurs d'une polypose adénomateuse familiale ont un risque de cancer très élevé. Dans plusieurs études observationnelles, la réduction du nombre de polypes et de leur croissance était attribuable au traitement par aspirine et autres AINS et l'effet cessait quand ils n'étaient plus donnés. Les RR attribuables à l'aspirine était de 0,71 [0,65-0,76] [213] et 0,71 [0,67-0,75] [149]. Une méta-analyse de six études cas témoins et trois études de cohortes de 5-aminoasliclylate retrouvait un OR de 0,51 [0,38-0,69] [214]. Dans une autre étude britannique basée sur les données médico-administratives de la GPRD, la consommation d'AINS non aspirine étaient associée avec un risque relatif de 0,63 [0,57-0,70] de développer un CCR [213]. Des rapports réguliers de l'étude américaine des infirmières US Nurses' Study effectuée sur 79 439 femmes ont montré

une réduction des décès par cancer colorectal chez les consommateurs actuels d'aspirine (0,88 [0,81-0,96]) significatif après 10 ans de consommation et encore plus après 20 ans de consommation [114]. L'évaluation de 14 6113 participants à la Cancer Prevention Study II [186] a également montré une réduction significative de l'incidence du cancer du côlon chez ceux qui avaient pris de l'aspirine pendant au moins 5 ans (RR=0,68 [0,52-0,90]).

Enfin, une étude américaine observait une diminution importante du risque de 70 % chez les patients ayant une consommation régulière d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 [140].

Essais contrôlés randomisés :

L'incidence du cancer colorectal a été rapportée à partir de données issues de trois essais contrôlés randomisés menés pour déterminer l'effet de l'aspirine sur le risque cardiovasculaire. Dans l'étude américaine Physician Health Study, 22 071 hommes ont été randomisés entre 325 mg d'aspirine ou de placebo un jour sur deux. Après 5 ans de suivi, le risque relatif de développer un cancer colorectal chez les hommes prenant de l'aspirine était de 1,15 [0,80-1,65] [215]. Dans une étude britannique de 5 000 hommes médecins, deux tiers étaient randomisés entre une consommation quotidienne de 500 mg d'aspirine ou de placebo pendant 6 ans [216]. Le décès par cancer était de 18 % plus faible dans le groupe traité par aspirine, mais il n'y avait pas d'effet sur l'incidence du cancer. L'effet de l'aspirine sur les cancers n'était pas l'objectif principal de ces études, et deux des études étaient limitées par la fréquence de la consommation avec une durée de suivi courte qui a pu masquer les bénéfices. Dans la US Women's Health Study, environ 40 000 femmes âgées d'au moins 45 ans étaient randomisées entre 100 mg d'aspirine ou du placebo un jour sur deux et suivies pour 10 ans [196]. Le groupe sous aspirine n'avait pas de réduction d'incidence de cancer colorectal. Des études observationnelles chez les femmes suggèrent qu'au moins une dizaine d'années de consommation d'aspirine serait nécessaire pour que la protection soit efficace [114], [162], [217], [218]. Ceci est cohérent avec l'actualisation des données de l'étude des médecins britanniques et de l'essai sur UK Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial où une réduction globale du risque de cancer colorectal (HR=0,74 [0,56-0,97]) avec une tendance plus prononcée au fil du temps, significative à partir de 10 ans de prophylaxie (0,60 [0,42-0,87]) [219]. De plus dans les deux études britanniques, l'aspirine était donnée à 300 mg et 1500 mg tous les jours alors que dans les deux études américaines, les doses étaient de 325 et 100 mg un jour sur deux. L'essai contrôlé randomisé CAPP2 concernait des patients porteurs d'un syndrome de Lynch. 861 participants étaient randomisés entre aspirine à la dose quotidienne de 600 mg / jour ou placebo. On observait, chez ceux ayant pris le traitement deux ans

minimum, une diminution du risque de cancer colorectal après plus de 4 ans de suivi de 60 % (HR=0,41 [0,19–0,86]; $p = 0,02$) [220].

Concernant les polypes adénomateux, ils sont le précurseur dans la voie de développement du cancer colorectal. Le traitement quotidien de 635 patients avec un antécédent personnel de cancer colorectal par 325 mg d'aspirine réduit l'incidence d'adénomes récurrents (RR=0,65 [0,46-0,91]) et retarde le développement de nouveaux polypes [221]. Dans un essai contrôlé randomisé de prévention de polypes par l'aspirine chez 1 121 patients, le risque relatif de polypes après 1 an par rapport au placebo était de 0,81 [0,69-0,96] chez les patients traités par 81 mg d'aspirine tous les jours et 0,96 [0,81-1,13] chez ceux traités par 325 mg. Le risque relatif de polypes avancé était de 0,58 [0,37-0,90]) et 0,83 [0,55-1,23]) respectivement [222].

Concernant les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, seuls deux essais contrôlés randomisés concernant l'incidence des adénomes ont été publiés, retrouvant une diminution de 36 % du risque de récurrence d'adénomes [223], [224] mais au prix d'une augmentation des événements cardiovasculaires chez les patients avec un terrain à risque [225].

En résumé, les associations entre l'aspirine et le cancer colorectal sont établies avec, notamment, une relation de type dose-effet. En revanche, le rôle des autres AINS dans les cancers colorectaux reste encore largement discuté notamment pour les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

En conclusion, les études observationnelles semblent observer une association négative entre la consommation d'AINS et la survenue des cancers de la prostate, du sein et colorectaux. En revanche, pour les cancers de la prostate et du sein, les résultats sont encore très contradictoires et nécessitent d'autres investigations notamment sur les types d'AINS ainsi que sur les sous-types de cancers (cancers agressifs ou non) qui pourraient être concernés.

6. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE LA THESE

Les cancers de la prostate, du sein et colorectaux représentent les cancers les plus fréquents en France et dans les pays développés [226]. Leur diagnostic, d'autant plus lorsqu'il est fait à un stade avancé, met en jeu le pronostic vital, et l'étude des facteurs influençant leur survenue est donc essentielle pour pouvoir mettre en œuvre des stratégies de dépistage et de prévention à l'échelle individuelle ou collective. Les grandes pistes de recherche actuelles sur l'étiologie des cancers se concentrent autour du rôle de l'environnement, des infections et de l'inflammation chronique, des hormones et du métabolisme, de l'alimentation et des facteurs de prédisposition génétique avec un intérêt croissant sur les interrelations complexes qui pourraient exister entre ces différents facteurs. L'inflammation chronique est fortement suspectée de jouer un rôle dans la survenue de ces 3 cancers. Ceci a amené les chercheurs à s'intéresser aux classes thérapeutiques intervenant dans les voies de signalisation impliquées dans l'inflammation chronique et notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'objectif général de cette thèse a été de s'intéresser spécifiquement au lien entre la consommation d'AINS et la survenue des trois cancers les plus fréquents en France, à partir de deux bases de données et de deux méthodologies différentes.

Dans une première partie, nous avons étudié le lien entre la consommation d'AINS et la survenue des cancers de la prostate, du sein et colorectaux au sein d'une cohorte issue de la base de données médico-administrative nationale de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie [227]. Une première étape indispensable a été une comparaison de différents algorithmes de sélection des cas incidents de cancer de la prostate, du sein et colorectal pour identifier au mieux les cas incidents de cancer. Une deuxième étape a été de décrire la prescription d'AINS au sein de cette population et d'étudier l'association entre la consommation d'AINS et la survenue de ces trois cancers au sein de cette cohorte.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié le lien entre la consommation d'AINS et la survenue de cancer de la prostate à partir des données de l'étude cas-témoins EPICAP.

PARTIE II. ROLE DE LA CONSOMMATION D'AINS DANS LA SURVENUE DU CANCER DE LA PROSTATE, DU SEIN ET COLORECTAL A PARTIR DES DONNEES DE L'ECHANTILLON GENERALISTE DES BENEFIAIRES DE L'ASSURANCE MALADIE

Dans cette partie nous allons nous concentrer sur l'étude du lien entre la consommation d'AINS et la survenue des cancers de la prostate, du sein et colorectaux à partir d'une cohorte issue de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie. Cette base de données médico-administrative est obtenue par tirage au sort au 1/97ème des personnes protégées par l'Assurance Maladie au sein du SNIIR-AM (Système National d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie) [227]. La base de données du SNIIRAM regroupe à la fois les données hospitalières du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI), les données de remboursements ambulatoires et les données d'Affection Longue Durée (ALD) [227].

L'intérêt de l'utilisation de la base médico-administrative du SNIIR-AM à des fins de recherche est grandissant, notamment depuis une étude concernant le benfluorex et le risque de valvulopathies cardiaques [228] ou bien le pioglitazone et le cancer de vessie [229]. En effet, elle permet un enregistrement automatique, rapide, sans interroger les sujets sur leur consommation médicamenteuse dès que celle-ci fait l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie, ceci avec le recul de plusieurs années. Parallèlement, une forte activité de recherche s'est développée depuis plusieurs années pour mettre au point différents algorithmes permettant d'identifier au mieux des pathologies spécifiques [230]. Ceci a été particulièrement le cas depuis une dizaine d'années pour l'estimation de l'incidence des cancers, également en vue de pallier les problèmes de délais de mise à disposition des données de registres issues du réseau Francim et d'extrapolation à l'échelle départementale ou régionale dans les zones non couvertes par ces registres [231]–[234]. En effet, encore actuellement, le gold standard méthodologique de l'estimation nationale de l'incidence annuelle des cancers repose sur les données des registres départementaux du réseau Francim couvrant environ 20 % de l'ensemble du territoire français ainsi que sur les données de mortalité nationales du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC-Inserm) [28]. L'extrapolation de ces données départementales aux données nationales se fait en utilisant la mortalité comme corrélat de l'incidence dans chaque département [235]. Un délai de 3 ans environ dans la publication des incidences observées dans les zones couvertes

par les registres est actuellement nécessaire en raison de la validation de ces données. Une projection annuelle de l'incidence et de la mortalité pour l'année en cours est faite reposant sur des scénarii d'évolution pour les années les plus récentes [28]. A l'inverse, la couverture des bases de données médico-administratives du SNIIR-AM est nationale et les données sont disponibles avec un délai d'un an environ. En revanche, aucun retour au dossier médical pour validation des cas de cancer n'est possible compte tenu de l'anonymisation des données à un niveau national.

Afin de pouvoir étudier le rôle des AINS dans la survenue des trois cancers d'intérêt, la première partie de ce travail a été de développer, à partir d'une cohorte issue de l'Echantillon Généraliste de l'Assurance Maladie, différents algorithmes d'identification des cas incidents associant des données hospitalières et des données de remboursement pour les trois cancers les plus fréquents en France que sont les cancers de la prostate, du sein et colorectal.

1. ALGORITHME D'IDENTIFICATION DES CAS INCIDENTS DE CANCER

1.1. Revue de la littérature sur l'identification des cas incidents de cancer à partir des bases de données médico-administratives

Dans le domaine de la cancérologie, l'utilisation des bases de données médico-administratives est en plein essor et répond à de multiples objectifs : études épidémiologiques, évaluation de prises en charge ou de politiques de santé, ou encore études médico-économiques. Les bases de données médico-administratives sont actuellement de plus en plus utilisées pour estimer l'incidence des cancers et particulièrement ceux du sein et colorectal [236]–[238]. En effet, ces pathologies, par la nécessité d'une hospitalisation quasi systématique et d'un acte nécessaire au diagnostic, se prêtent bien à leur enregistrement dans ces bases de données. Depuis 2004, la tarification à partir du PMSI a permis d'améliorer la qualité du renseignement des codes CIM-10 et des actes médico-chirurgicaux hospitaliers selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Le chaînage temporel permet d'identifier des cas diagnostiqués dans les années antérieures (cas prévalents) et le chaînage avec les données de remboursement permet d'y ajouter l'information sur les ALD, les actes et médicaments de ville. Etant donné que pour la plupart de ces bases, le retour au dossier anatomopathologique n'est pas possible, quelques algorithmes d'identification des cas incidents de cancer à partir du PMSI ou des ALD ont été mis au point. Cependant, les publications nationales et

internationales estimant l'incidence des cancers à partir des données des bases médico-administratives sont peu nombreuses et utilisent des données relativement anciennes avec un faible recul (Tableau 6).

Concernant le cancer de la prostate, une étude française a comparé un algorithme utilisant les données d'ALD à un algorithme utilisant les données du PMSI. Il apparaît que la sensibilité pour la détection des cas incidents de cancer de la prostate est faible avec ces deux sources d'autant plus avec le PMSI (sensibilité=0,53, VPP=0,63) qu'avec les données d'ALD (sensibilité=0,66, VPP=0,85) [238]. Ceci peut être en rapport avec la prise en charge ambulatoire de ces patients, certains d'entre eux ne faisant que l'objet d'une surveillance. Une étude espagnole confirmait cette mauvaise sensibilité des données de PMSI avec une sensibilité de 0,46, sachant que la prise en compte d'un acte nécessaire à la prise en charge du cancer augmentait la VPP au détriment de la sensibilité (0,26) [233]. Ces algorithmes ne sont donc pas satisfaisants et le développement d'autres algorithmes est donc nécessaire.

Concernant le cancer du sein, la performance des données d'ALD et de PMSI étaient un peu meilleure que dans le cancer de la prostate dans une étude française (sensibilité de 0,77 et 0,75 respectivement), mais la VPP utilisant le PMSI était faible (0,47) dans cette étude car n'utilisant pas les années précédentes pour retirer les cas prévalent. Une étude italienne prenant en compte, en plus des données du PMSI, les actes associés au diagnostic ou à la prise en charge du cancer du sein en retirant les cas de cancer du sein mais uniquement dans l'année précédant rapportait une sensibilité de 0,77 avec une VPP de 0,93.

Enfin, concernant le cancer colorectal, les données hospitalières issues du PMSI obtenaient une meilleure sensibilité que les données d'ALD (0,83 vs 0,55) mais une valeur prédictive positive meilleure pour les ALD (VPP=0,80) que pour le PMSI (VPP=0,50) [237]. La valeur prédictive positive liée au PMSI s'améliorait en considérant un acte nécessaire à la preuve histologique (VPP=0,73) ou en retirant les cas prévalents dans les cinq années antérieures (VPP=0,60) dans une étude à partir du PMSI sur deux départements [237]. A noter qu'une association de ces deux paramètres n'a pas été réalisée.

Dans ce contexte, l'objectif de cette partie a été de comparer différents algorithmes de sélection de cas incidents de cancers de la prostate, du sein et colorectaux à partir des données disponibles dans l'EGB aux estimations réalisées par les registres départementaux extrapolées au niveau national. Grace à l'EGB nous avons des données nationales, un recul de trois

années pour retirer les cas prévalents et nous avons accès à la fois aux données d'ALD, de PMSI avec les actes et les médicaments de ville, ce qui est unique.

Tableau 6. Etudes nationales et internationales sur les algorithmes d'identification des cas incidents de cancer de la prostate, du sein et colorectal.

Auteur	Année	Source	Echelle	Algorithmes	Sensibilit é	VPP
Cancer de la prostate						
Grosclaude [238]	2003-2005	ALD principales caisses	Dpt Loire-atlantique	1 ^{ère} ALD pour cancer 2004	0,66	0,85
Grosclaude [238]	2003-2005	PMSI établissements	5 dpts	DP/DR cancer	0,53	0,63
Bernal-Delgado [233]	2000	PMSI 48 établissements publics	4 régions espagnoles	Retrait 2 années : DP	0,30	0,69
				DP + DAS	0,46	0,60
				DP + acte	0,25	0,74
				DP +DAS +acte	0,26	0,74
Cancer du sein						
Grosclaude [238]	2003-2005	ALD	Dpt Loire-atlantique	1 ^{ère} ALD pour cancer 2004	0,77	0,76
Grosclaude [238]	2003-2005	PMSI Etablissements	5 dpts	DP/DR cancer	0,75	0,47
Couris [236]	2002	PMSI	1 dpts	DP DP + acte	0,69 0,64	0,99 (Sp) 0,99 (Sp)
Baldi [234]	2001	PMSI	1région	Retrait année précédente : DP + acte	0,77	0,93
Cancer colorectal						
Grosclaude [238]	2003-2005	ALD	Dpt Loire-atlantique	1 ^{ère} ALD pour cancer 2004	0,55	0,80
Grosclaude [238]	2003-2005	PMSI Etablissements	5 dpts	DP/DR cancer	0,83	0,50
Quantin [237]	2004-2005	PMSI établissements	2 dpts	DP + acte	0,73	0,73
				DP + DAS + retrait 5 années antérieures	0,83	0,60
Baldi [234]	2001	PMSI	1 région	Retrait année précédente : DP + acte	0,72	0,88

DP : Diagnostic principal

DR : Diagnostic relié

DAS : Diagnostic associé

PMSI : Programme de médicalisation du système d'information

ALD : Affection longue durée

1.2. Matériel et méthode

1.2.1. Populations d'analyse

La base de données de l'EGB comprend, pour chaque individu, des données du PMSI sur ses hospitalisations en établissement de court séjour depuis 2005. La classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10) est utilisée pour coder le diagnostic principal (DP), associé (DA) ou relié (DR) du séjour. Les actes médico-chirurgicaux hospitaliers sont aussi codés selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) version 20, correspondant aux actes pratiqués pendant celui-ci. L'EGB contient également pour le même bénéficiaire des informations sur les prescriptions et prestations ambulatoires remboursées aux assurés comme par exemple les médicaments de ville prescrits et ayant fait l'objet d'un remboursement depuis 2003. Il n'est pas recueilli d'information clinique quant aux résultats en relation avec les consultations, prescriptions ou examens. Néanmoins, il existe des informations sur l'existence d'ALD (codée en CIM-10) dont la reconnaissance par un médecin conseil de l'Assurance Maladie, après demande du médecin traitant, permet un remboursement à 100 %. Ces données individuelles sont chaînées d'une année sur l'autre et d'une table à l'autre à l'aide d'un identifiant anonymisé unique ne permettant en aucun cas un retour à l'identification du patient source.

Nous avons constitué une cohorte fixe de 426 410 personnes présentes dans l'EGB au 1^{er} janvier 2007, vivantes au 1^{er} janvier 2008 et toujours présentes au 31 décembre 2012 ou sorties pour décès (Figure 14). Pour des raisons de comparabilité avec les données des registres du réseau Francim, ces personnes devaient résider en France métropolitaine. Pour éviter certaines données non exhaustives à cette période pour les autres régimes minoritaires (comme les ALD ou les dates de décès), elles devaient également être affiliées au régime général (RG). .

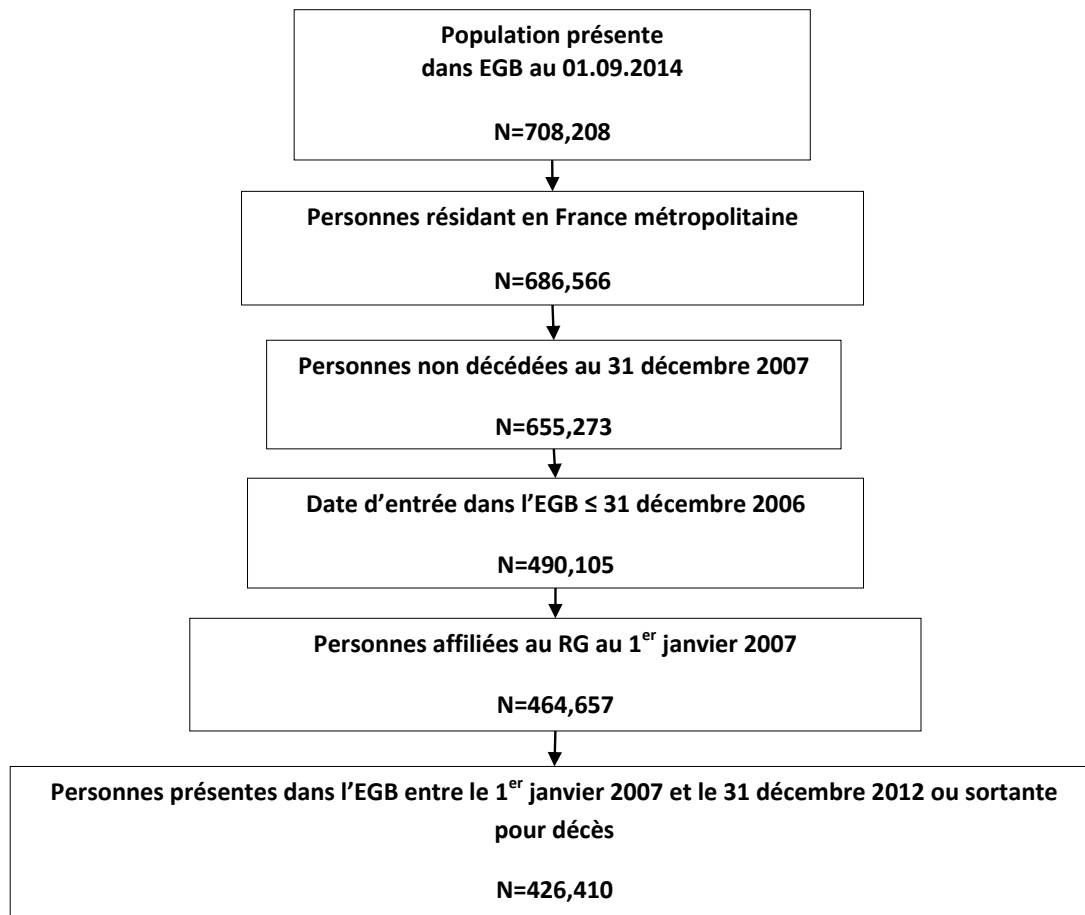


Figure 14. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte au sein de l'EGB.

A partir de cette cohorte fixe de 426 410 personnes, nous avons constitué trois sous-cohortes en fonction du cancer d'intérêt.

Sous-cohorte pour l'étude du cancer de la prostate (Figure 15)

Au sein des 426 410 personnes constituant la cohorte EGB, 203 764 étaient des hommes parmi lesquels ont été retirés les patients étant en ALD pour cancer de la prostate avant fin 2007 ou ayant été hospitalisés pour cancer de la prostate (C61) en diagnostic principal, relié ou associé entre 2005 et 2007. Les patients ayant bénéficié d'un acte spécifique du traitement du cancer de la prostate (pulpectomie, vésiculoprostatectomie, curiethérapie spécifique) ou reçu un médicament de type analogue de la GnRH, antiandrogène, oestrogène, estramustine...) avant fin 2007 ont également été retirés. Au total, une population de 201 019 hommes constituait la « sous-cohorte prostate ».

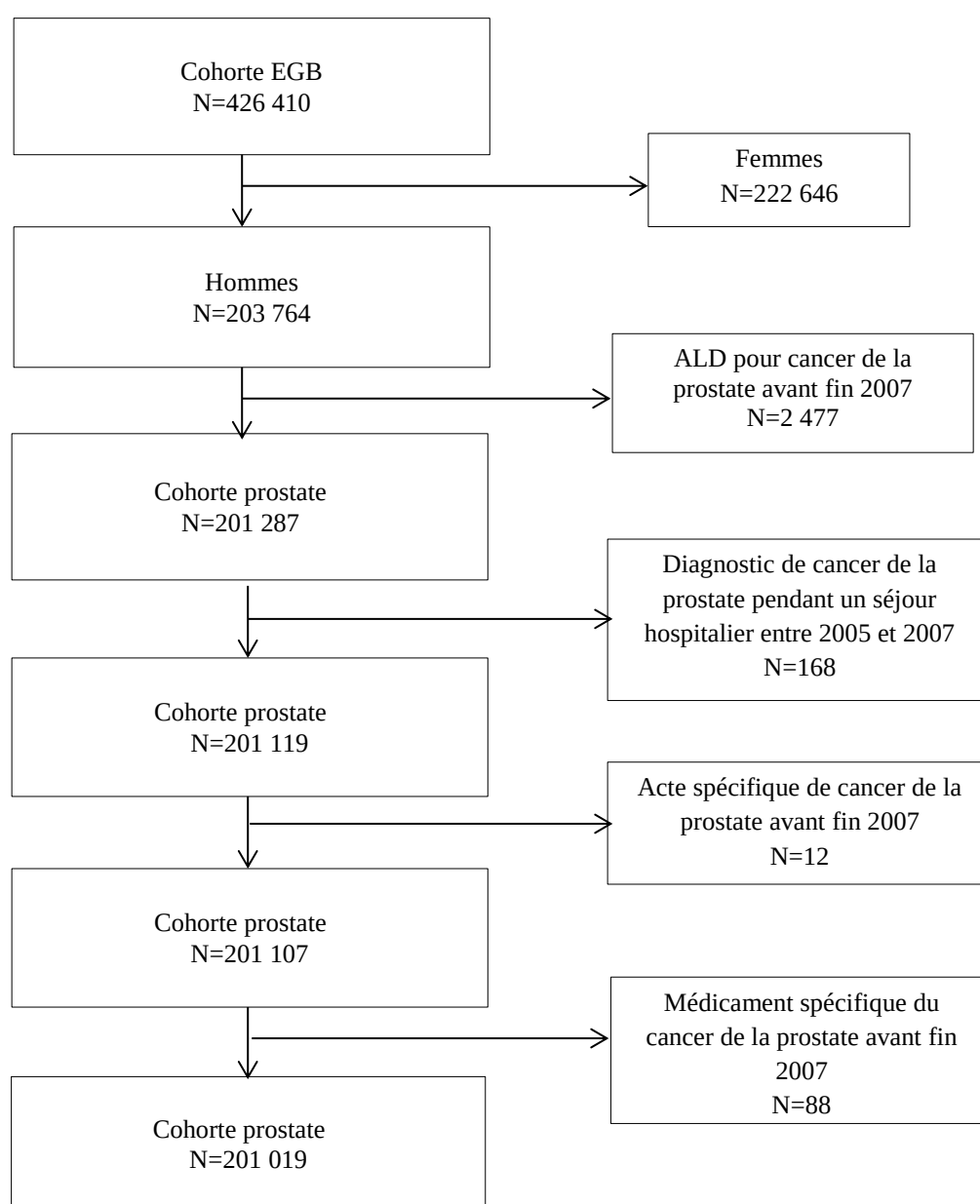


Figure 15. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte pour le cancer de la prostate.

Sous-cohorte pour l'étude du cancer du sein (Figure 16)

Au sein des 426 410 personnes constituant la cohorte, 222 646 étaient des femmes parmi lesquelles 4 188 ont été retirées car étant en ALD pour cancer du sein avant fin 2007 ou ayant un diagnostic principal, relié ou associé de cancer du sein invasif (C50) entre 2005 et 2007 au cours d'une hospitalisation. La « sous-cohorte sein » était donc constituée de 218 458 femmes.

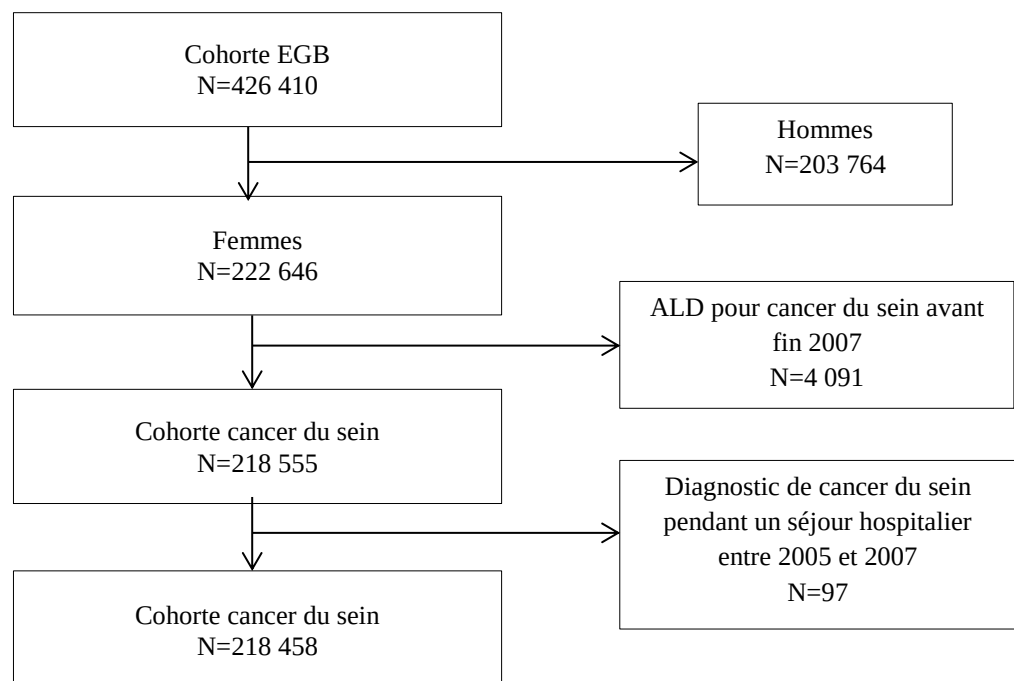


Figure 16. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte pour le cancer du sein.

Sous-cohorte pour l'étude du cancer du colorectal (Figure 17)

Au sein des 426 410 personnes, 1 597 ont été retirées car étant en ALD pour cancer colorectal avant fin 2007 ou ayant un diagnostic principal, relié ou associé de cancer colorectal invasif (C18-C19-C20) entre 2005 et 2007. La « sous-cohorte colorectal » était donc constituée de 424 813 personnes.

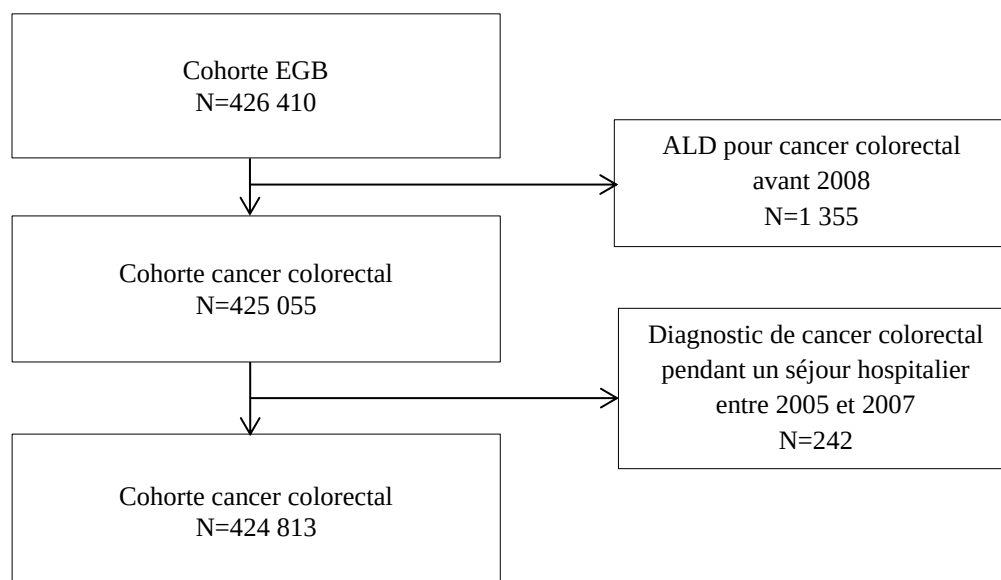


Figure 17. Diagramme de flux de la sélection de la cohorte pour le cancer colorectal.

1.2.2. Algorithmes d'identification des cas de cancer de la prostate, du sein et colorectal

La survenue d'un cancer de la prostate, du sein ou colorectal était déterminée dans chacune des sous-cohortes entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012 à l'aide de différents algorithmes. A noter que la date d'incidence était la première date à laquelle le code CIM-10 de cancer était retrouvé dans les données hospitalières ou pour ALD.

Concernant les cancers du sein ou colorectaux (Tableau 7), l'algorithme 1 utilisait le code CIM-10 d'intérêt en diagnostic principal (DP) du PMSI. L'algorithme 2 utilisait le code CIM-10 d'intérêt en ALD. L'algorithme 3 associait la présence du code CIM-10 d'intérêt en DP du PMSI ou en ALD. Enfin, l'algorithme 4 exigeait en plus de l'algorithme précédent la présence d'un acte nécessaire au diagnostic initial pour le cancer mammaire ou colorectal dans les 3 mois précédant ou suivant la date d'incidence (Annexe C et D).

Tableau 7. Variables à l'origine des quatre algorithmes développés dans le cancer du sein et colorectal.

Algorithmes	1	2	3	4
Variables				
PMSI MCO (DP)				
ALD			OU	OU
Acte nécessaire au diagnostic				ET

Concernant le cancer de la prostate, le fait d'une prise en charge possible en ambulatoire de ce cancer a fait enrichir l'algorithme 1 en rajoutant la possibilité de diagnostic relié de cancer de la prostate (C61) avec un diagnostic principal de chimiothérapie, de radiothérapie ou de soins palliatifs (Z452, Z510, Z511, Z512, Z514, Z515, Z518) (algorithme 1bis). Les algorithmes 2 et 3 étaient identiques à ceux des deux autres localisations. L'algorithme retirant les patients n'ayant pas eu un acte indispensable au diagnostic initial de cancer n'a pas été utilisé car il a été jugé non pertinent dans le cas du cancer de la prostate qui peut bénéficier d'une simple surveillance ou d'un traitement ambulatoire et donc ne pas faire l'objet d'un acte ou d'une hospitalisation. En revanche, l'algorithme 4 prenait en compte la présence possible d'un acte spécifique au diagnostic ou à la prise en charge (Annexe E) avec ou sans l'existence d'une hospitalisation ou d'une ALD pour cancer de la prostate pour améliorer la sensibilité. L'algorithme 5 rajoutait à l'algorithme 4 la possibilité d'une prescription de médicaments spécifiques à la prise en charge du cancer de la prostate (Annexe F). Ces algorithmes sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8. Variables à l'origine des cinq algorithmes développés dans le cancer de la prostate.

Algorithmes	1	1bis	2	3	4	5
Variables						
PMSI MCO (DP)						
PMSI MCO (DR)				OU	OU	OU
ALD				OU	OU	OU
Actes spécifiques de la prise en charge / du diagnostic					OU	OU
Médicaments spécifiques de la prise en charge						OU

1.2.3. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS® (version 9.4 ; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Pour chaque localisation et pour chaque algorithme, le nombre de cas incidents détectés entre 2008 et 2012 et le taux d'incidence brut représentant le nombre de nouveaux cas de cancer pour chaque localisation entre 2008 et 2012 divisé par la population à risque (dénominateur) ont été rapportés. Ce taux d'incidence étant calculé pour une population entière, le dénominateur ne peut provenir de la connaissance de la contribution de chaque individu à la population à risque. Nous avons cumulé les 5 années d'observation (2008-2012), et nous avons calculé un taux d'incidence annuel moyen. Le dénominateur a été estimé en personnes-années, en utilisant les effectifs de la population provenant du recensement de l'INSEE publié en 2010 par sexe et âge en France métropolitaine. Le nombre de cas attendus a été calculé en multipliant le taux national estimé par Santé publique France pour l'année 2009 pour le cancer de la prostate et pour l'année 2012 [226] pour les cancers du sein et colorectaux à partir des données des registres du réseau Francim avec les effectifs de la cohorte d'intérêt pour chaque localisation cancéreuse. Enfin, le ratio des taux d'incidence standardisé (SIR) a été calculé en faisant le rapport entre les taux observés et le taux national publié par Santé publique France.

Enfin, les sources permettant d'identifier les cas incidents de cancer ont été spécifiées pour chaque localisation cancéreuse en fonction de différentes classes d'âge.

1.3. Résultats

Cancer de la prostate

L'identification des cas incidents de cancer de la prostate par l'algorithme 1 avec cancer de la prostate en diagnostic principal dans le PMSI était sous-estimée par rapport à l'incidence estimée par les données des registres, avec un nombre de cancers observé de 723 soit un taux brut de 73,5/100 000 et un SIR de 0,42 [0,39-0,45] (Tableau 9). Cette estimation restait similaire en prenant également le diagnostic relié de cancer de la prostate lorsque le diagnostic principal était un code chimiothérapie, radiothérapie ou soins palliatifs comme dans l'algorithme 1 bis (774 cas observés soit un taux brut de 78,7/100 000 et un SIR de 0,45 [0,42-0,48]). L'algorithme 2 qui prenait en compte les données d'ALD pour cancer de la

prostate permettait d'améliorer le nombre de cas détectés qui était de 1 419 soit un taux brut de 144,6/100 000 et un SIR de 0,82 [0,78-0,87] mais avec encore une sous-estimation du nombre de cas. L'algorithme 3 qui croisait les données PMSI et ALD permettait une amélioration de la détection avec 1 562 cas observés soit un taux brut de 159,2/100 000 et un SIR de 0,90 [0,86-0,95]. Enfin, l'ajout des actes spécifiques permettait de détecter 23 cas supplémentaires avec un taux brut de 161,6/100 000 et un SIR de 0,92 [0,87-0,96]. Enfin, l'algorithme 5 rajoutait les médicaments spécifiques de la prise en charge du cancer de la prostate et permettait de détecter 1 778 cas incidents de cas de la prostate soit un taux brut de 181,3 et un SIR de 1,03 [0,98-1,08].

Tableau 9. Incidence observée et attendue du cancer de la prostate entre 2008 et 2012 en fonction des différents algorithmes utilisés.

Algorithmes cancer prostate	Nb cancers observés	Taux bruts (n/100 000)	Nb cancers attendus	Taux nationaux* (n/100 000)	SIR [IC95 %]
Algorithme 1 (PMSI DP)	723	73,5	1 730	176	0,42 [0,39-0,45]
Algorithme 1bis (PMSI DP +DR)	774	78,7	1 730	176	0,45 [0,42-0,48]
Algorithme 2 (ALD)	1 419	144,6	1 727	176	0,82 [0,78-0,87]
Algorithme 3 (PMSI DP + DR ou ALD)	1 562	159,2	1 727	176	0,90 [0,86-0,95]
Algorithme 4 (PMSI DP + DR ou ALD ou acte)	1 585	161,6	1 727	176	0,92 [0,87-0,96]
Algorithme 5 (PMSI DP + DR ou ALD ou acte ou médicament)	1 778	181,3	1 726	176	1,03 [0,98-1,08]

Nb : Nombre

SIR : Standardized Incidence Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information DP : Diagnostic Principal, DR : Diagnostic Relié

ALD : Affection Longue Durée

*Estimés par InVs pour l'année 2009 [226]

Compte tenu de ces résultats, l'algorithme 5 a été retenu pour l'estimation des cas incidents de cancer de la prostate pour la suite de notre travail.

Cancer du sein

Par rapport aux estimations des registres, l'algorithme 1 sous-estimait le nombre de cas de cancer du sein soit 1 042 cas détectés, avec un taux brut de 97,4/100 000 personnes et un SIR de 0,66 [0,62-0,70] (Tableau 10).

En revanche, l'algorithme 2 utilisant les ALD, retrouvait 1 893 cas soit un taux brut de 177,3/100 000 et un SIR de 1,19 [1,14-1,25], témoignant d'une surestimation du nombre de cas. L'algorithme 3 surestimaient encore d'avantage les cas avec 1 972 cas incidents, un taux brut de 184,7/100 000 et un SIR à 1,24 [1,19-1,30]. Le fait d'y adjoindre un acte traceur de la prise en charge initiale ou de la preuve histologique dans l'algorithme 4 permettait de limiter les cas prévalents pouvant persister. Le nombre de cas incidents détectés était de 1 783 cas soit un taux brut de 166,9/100 000 et un SIR de 1,12 [1,07-1,18].

Tableau 10. Incidence observée et attendue du cancer du sein entre 2008 et 2012 en fonction des différents algorithmes utilisés.

Algorithmes cancer du sein	Nb cancers observés	Taux brut (n/100 000)	Nb cancers attendus	Taux nationaux* (n/100 000)	SIR [IC95 %]
Algorithme 1 (PMSI DP)	1 042	97,4	1 589	148,5	0,66 [0,62-0,70]
Algorithme 2 (ALD)	1 893	177,3	1 586	148,5	1,19 [1,14-1,25]
Algorithme 3 (PMSI DP ou ALD)	1 972	184,7	1 586	148,5	1,24 [1,19-1,30]
Algorithme 4 (PMSI DP ou ALD) et acte	1 783	166,9	1 586	148,5	1,12 [1,07-1,18]

Nb : Nombre

SIR : Standardized Incidence Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information DP : Diagnostic Principal, DR : Diagnostic Relié

ALD : Affection Longue Durée

*Estimés par InVs pour l'année 2012 [226]

Compte tenu de ces résultats, l'algorithme 4 a été retenu pour l'estimation des cas incidents de cancer du sein pour la suite de notre travail.

Cancer colorectal

En utilisant l'algorithme 1, 692 cas de cancers colorectaux entre 2008 et 2012 chez les hommes et 562 cas chez les femmes étaient détectés soit un taux brut respectif de 69,7/100 000 et 51,7/100 000 et un SIR de 0,93 [0,86-1,00] et 0,90 [0,82-0,97], respectivement, témoignant d'une estimation plus faible que celle issues des données des registres (Tableau 11).

Contrairement au cancer du sein, on ne retrouvait pas davantage de cas incidents avec l'algorithme 2 utilisant les ALD par rapport aux registres mais plutôt moins de cas chez les hommes comme chez les femmes avec 580 cas incidents chez les hommes et 476 cas incidents chez les femmes soit un taux brut de 58,4/100 000 et 43,8/100 000 et un SIR de 0,78 [0,72-0,84] et 0,76 [0,69-0,83], respectivement. Le croisement des données PMSI et ALD dans l'algorithme 3 permettait d'approcher le taux d'incidence estimé par les registres avec un SIR de 1,06 chez les hommes et chez les femmes. L'adjonction d'un acte nécessaire à la preuve histologique permettait de retrouver un SIR de 0,94 [0,88-1,02] chez les hommes et 0,93 [0,86-1,01] chez les femmes.

Tableau 11. Incidence observée et attendue du cancer colorectal entre 2008 et 2012 en fonction des différents algorithmes utilisés.

Algorithmes cancer colorectal	Nb cancers observés	Taux bruts (n/100 000)	Nb cancers attendus	Taux nationaux* (n/100 000)	SIR [IC95 %]
Algorithme 1 (PMSI DP)					
– Hommes	692	69,7	746	75,2	0,93 [0,86-1,00]
– Femmes	562	51,7	627	57,7	0,90 [0,82-0,97]
Algorithme 2 (ALD)					
– Hommes	580	58,4	746	75,2	0,78 [0,72-0,84]
– Femmes	476	43,8	627	57,7	0,76 [0,69-0,83]
Algorithme 3 (PMSI DP ou ALD)					
– Hommes	794	80	746	75,2	1,06 [0,99-1,14]
– Femmes	667	61,4	627	57,7	1,06 [0,99-1,15]
Algorithme 4 (PMSI DP ou ALD) et acte					
– Hommes	704	71	746	75,2	0,94 [0,88-1,02]
– Femmes	585	53,8	627	57,7	0,93 [0,86-1,01]

Nb : Nombre

SIR : Standardized Incidence Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information DP : Diagnostic Principal, DR : Diagnostic Relié

ALD : Affection Longue Durée

*Estimés par InVs pour l'année 2012 [226]

Compte tenu de ces résultats, l'algorithme 4 a été retenu pour l'estimation des cas incidents de cancer colorectal pour la suite de notre travail. A noter que l'algorithme 4 (qui sous-estimait le nombre de cas) a été privilégié à l'algorithme 3 (qui surestimait le nombre de cas), car nous avons considéré que le cancer colorectal devait obligatoirement faire l'objet d'une biopsie pour être diagnostiqué.

Source de l'information à l'origine de la détection des cas incidents de cancer

On observe dans le Tableau 12, les sources à l'origine de l'information « cancer » en fonction de la localisation et des classes d'âge selon l'algorithme 5 pour le cancer de la prostate et selon l'algorithme 4 pour les cancers du sein et colorectaux.

Pour le cancer de la prostate, on observait une sous déclaration des ALD chez les personnes de 80 ans et plus (56 % vs 80 % chez tous). Les cas parmi les classes d'âge extrêmes (0-39 ans et 80 ans et plus) étaient pour plus de 70 % identifiés à partir d'un médicament spécifique au cancer de la prostate ce qui était loin d'être le cas dans les autres classes d'âge. Le PMSI était peu contributif dans toutes les classes d'âge, repérant moins de 45 % de l'ensemble des cas identifiés. Pour les 1 783 cas incidents de cancer du sein, l'ALD semblait être la source la plus contributive pour détecter et ce, quel que soit la classe d'âge. Le PMSI quant à lui ne détectait qu'un peu plus de la moitié des cas de cancers du sein, et apportait très peu de cas en sus de l'ALD. Concernant le diagnostic de cancer colorectal, le PMSI détectait plus de cas que l'ALD (89 % vs 72 %) et ceci notamment chez les personnes âgées parmi lesquelles il existait une sous-déclaration des ALD (59 % des patients âgés de 80 ans et plus avec une ALD pour cancer colorectal parmi les cas). Il n'y avait pas de différence sur l'origine de l'information en fonction du sexe.

Tableau 12. Source de l'information à l'origine de la détection du cas incident de cancer en fonction de la localisation et des classes d'âge.

Localisation / Age	PMSI (avec ou sans ALD) N (%)	ALD (avec ou sans PMSI) N (%)	PMSI et ALD (avec ou sans autre marqueur) N (%)	Médicament (avec ou sans autre marqueur) N (%)	Acte (avec ou sans autre marqueur) N (%)
Cancer de la prostate (algorithme 5)					
0-29 ans	0	0	0	29 (97)	1 (3)
30-39 ans	0	0	0	11 (100)	0
40-49 ans	15 (30)	30 (60)	15 (30)	27 (54)	18 (36)
50-59 ans	150 (46)	290 (89)	136 (42)	77 (23,5)	190 (58)
60-69 ans	328 (56)	525 (89)	288 (49)	160 (27)	348 (59)
70-79 ans	121 (39)	446 (82)	163 (30)	288 (53)	86 (16)
80 ans et plus	69 (30)	128 (56)	29 (13)	163 (71,5)	2 (0,9)
Tous	774 (43,5)	1 419 (80)	631 (35,5)	755 (42,5)	645 (36)
Cancer du sein (algorithme 4)					
0-29 ans	6 (46)	12 (92)	5 (38)	—	—
30-39 ans	64 (48)	133 (100)	64 (48)	—	—
40-49 ans	210 (54)	385 (98)	204 (52)	—	—
50-59 ans	230 (54)	416 (97)	218 (51)	—	—
60-69 ans	222 (56)	386 (97)	210 (53)	—	—
70-79 ans	178 (64)	262 (94)	160 (57)	—	—
80 ans et plus	81 (58)	124 (89)	65 (46)	—	—
Tous	991 (56)	1718 (96)	926 (52)	—	—
Cancer colorectal (algorithme 4)					
0-29 ans	3 (75)	3 (75)	2 (50)	—	—
30-39 ans	15 (75)	20 (100)	15 (75)	—	—
40-49 ans	59 (92)	56 (87,5)	51 (80)	—	—
50-59 ans	212 (90)	191 (81)	167 (71)	—	—
60-69 ans	289 (88)	239 (73)	199 (60)	—	—
70-79 ans	345 (89)	276 (71)	233 (60)	—	—
80 ans et plus	222 (89,5)	145 (58,5)	119 (48)	—	—
Tous	1 145 (89)	930 (72)	786 (61)	—	—

1.4. Discussion

1.4.1. Rappel des principaux résultats

Les données issues de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie, combinant les données hospitalières et les données de remboursement, ont permis d'identifier, à partir de différents algorithmes, les cas incidents de cancer de la prostate, du sein, et colorectal, à un niveau national. Les taux d'incidence standardisés obtenus grâce à l'algorithme 4 prenant en compte le diagnostic principal au cours d'une hospitalisation ou de l'ALD, ainsi que la présence obligatoire d'un acte traceur étaient très semblables à ceux obtenus par les registres pour les cancers du sein et colorectaux. Concernant le cancer de la prostate, en sus du diagnostic principal du PMSI ou de l'ALD, la présence potentielle d'un acte ou d'un médicament spécifique du traitement de ce cancer améliorait la détection du nombre de cas (algorithme 5).

La problématique de repérage des cas incidents est différente selon les cancers auxquels on s'intéresse et diffère pour les cancers de la prostate, du sein ou colorectaux. Dans notre étude, l'algorithme 1 utilisant le PMSI seul identifiait moins de cas incidents de cancer de la prostate par rapport aux estimations extrapolées à partir des données des registres (SIR entre 0,42 et 0,45). Ceci est concordant avec une étude sur des données PMSI espagnoles régionales rapportant une sensibilité de 0,30 [233]. Nous avons donc enrichi l'algorithme en croisant à la fois les données du PMSI et des ALD (SIR=0,90 [0,86-0,95]) et en ajoutant également des données sur la présence d'un acte nécessaire à la prise en charge thérapeutique ou au diagnostic histologique et un médicament spécifiquement utilisé pour la prise en charge du cancer de la prostate, permettant d'obtenir un SIR=1,03 [0,98-1,08].

Concernant le cancer du sein, l'algorithme 1 sous-estimait le nombre de cas (SIR=0,66 [0,62-0,70]), alors que les données d'ALD surestimaient le nombre de cas (SIR=1,19 [1,14-1,25]) par rapport aux données des registres. Ceci était concordant avec les résultats de la littérature qui suggérait que le PMSI seul donnait de moins bons résultats (Se=0,75, VPP=0,47) qu'un algorithme fondé sur l'ALD seule (Se=0,77, VPP=0,76) [238]. Le nombre de patients identifiés par le PMSI ou l'ALD était plus élevé que le nombre de cas incidents de cancer invasif retrouvé par les registres (SIR=1,24 [1,19-1,30]). Ceci avait été décrit dans la seule étude croisant les données de PMSI et d'ALD à notre connaissance [239]. La prise en compte des actes était associée une diminution du nombre de cas détectés (SIR=1,12 [1,07-1,18]). L'ajout d'actes uniquement au diagnostic PMSI avait été, dans une étude, associé à une moins

bonne sensibilité (0,64 versus 0,69) tout en garantissant une très bonne spécificité (0,99) [236].

Enfin, concernant le cancer colorectal, le PMSI semblait plus exhaustif que les ALD pour détecter les cas chez l'homme ($SIR=0,93$ [0,86-1,00] et $SIR=0,78$ [0,72-0,84] et chez la femme ($SIR=0,90$ [0,82-0,97] et $SIR=0,76$ [0,69-0,83]) respectivement. Le croisement des deux bases permettait d'augmenter encore le nombre de cas détectés ($SIR=1,06$ chez l'homme et la femme). Ceci est également retrouvé dans la littérature avec un PMSI plus exhaustif mais moins spécifique que les ALD (Se ALD=0,55, VPP ALD=0,80, Se PMSI=0,83, VPP PMSI=0,50) [238]. Tout comme le cancer du sein, la présence obligatoire d'un acte nécessaire à la preuve histologique faisait baisser le nombre de cas détectés avec par contre une probable sous-estimation des cas ($SIR=0,94$ [0,88-1,02] chez l'homme et $SIR=0,93$ [0,86-1,01] chez la femme, probablement du fait de patients âgés n'ayant pas eu d'actes du fait de comorbidité.

Lorsque nous nous intéressions à la source nécessaire à l'identification des cas en fonction de la localisation cancéreuse, nous retrouvions les mêmes constatations : les données d'ALD permettaient alors de détecter 96 % des cancers du sein vs 56 % pour le PMSI (concordance 52 %) et 80 % des cancers de la prostate vs 44 % pour le PMSI (concordance 36 %) alors que cette situation était inversée pour le cancer colorectal qui est détecté dans 89 % des cas par le PMSI vs 72 % par les données d'ALD avec une concordance de 61 %. Ceci est lié aux spécificités de prise en charge de ces cancers avec une hospitalisation quasi obligatoire pour les cancers colorectaux (coloscopie sous anesthésie générale ou découverte au décours d'une complication), une prise en charge souvent ambulatoire pour les cancers de la prostate mieux appréciée par les ALD et mixte pour les cancers du sein. Le croisement de ces deux types d'information permettait ainsi de pallier les insuffisances de l'un et de l'autre.

Pour tous les algorithmes, les ALD et les diagnostics principaux, reliés ou associés dans les trois années précédant le diagnostic ont été retirés, ceci offrait un recul plus long que dans la plupart des études publiées sur le sujet qui avaient un recul de un ou deux ans maximum [110], [111], [124]. En effet, la prise en compte des années antérieures avec un recul suffisant est indispensable pour éliminer les cas prévalents ou les rechutes. A partir des données du PMSI uniquement, un algorithme ne prenant pas en compte les antécédents de cancer colorectal du patient surestimait l'incidence du cancer colorectal d'environ 50 % par rapport à un algorithme retirant les cas identifiés dans les cinq années précédentes [237]. Dans une étude plus récente croisant les données du PMSI et les ALD, un chaînage des données sur deux ans permettait d'identifier au moins 90 % des cancers prévalents pour toutes les

localisations cancéreuses sauf pour les cancers du sein (8,5 cancers prévalents identifiés sur 10), du rein et de la prostate (8,8 sur 10). Pour ces 3 localisations, une année supplémentaire de chaînage était nécessaire pour identifier 90 % des cancers prévalents [239].

Les faux positifs étaient pour la plupart des cas de cancer prévalent (VPP d'environ 60 %) [237] ou des erreurs de codage et des cancers in situ classés en tumeur maligne [240]. Les faux négatifs quant à eux étaient des patients non hospitalisés pour leur cancer ou des patients âgés sans résection réalisée (traitement chirurgical évité du fait de leur comorbidité) [234], [237].

1.4.2. Forces et faiblesses de l'étude

Nos algorithmes ont été développés à partir des données de l'EGB et nous avons comparé nos résultats (cas détectés dans ces bases médico-administratives) aux estimations issues des registres par le calcul des SIR. Au préalable, nous nous sommes assurés de la comparabilité de la population des registres (population générale issue des données INSEE [241]) avec celle issue de l'EGB affiliée au régime général. Avec 48 % d'hommes et 52 % de femmes et une même pyramide des âges dans les deux populations, celle-ci est excellente.

Une des faiblesses de la détermination des cas incidents de cancer par les bases de données médico-administratives repose sur le fait que l'estimation de la sensibilité et de la spécificité de nos algorithmes n'est pas possible compte tenu de l'absence de retour possible au dossier pour validation des cas par l'accès à l'anatomopathologie. Des biais de classification des cas peuvent persister à plusieurs niveaux : lors de la saisie des diagnostics hospitaliers avec une erreur de codage par méconnaissance des règles de codage ou une obtention de la preuve histologique postérieure à la sortie d'hospitalisation du patient, sous-déclaration des ALD par le médecin traitant qui peut, à tort, ne pas faire de demande d'ALD, lorsque le patient est déjà en ALD pour de multiples pathologies ou qu'il a un bon niveau de couverture par sa mutuelle, notamment lorsque sa maladie ne demande pas de prise en charge coûteuse (cancer de la prostate sous surveillance par exemple). Les algorithmes 4 utilisant les actes marqueurs de la prise en charge initiale souvent nécessaires à la preuve histologique du cancer du sein et colorectal peuvent entraîner un biais de sélection en écartant des sujets âgés pour lesquels ces actes n'ont pas été pratiqués au vu de leur fragilité. Parmi les patientes n'ayant pas eu d'acte diagnostique pour le cancer du sein, l'âge médian était de 69 ans vs 58 ans parmi les patientes

ayant effectivement eu cet acte. Ceci était également le cas chez les patients avec un diagnostic de cancer colorectal mais n'ayant pas eu d'acte diagnostique. Ils avaient un âge médian de 72 ans (vs 69 ans chez les patients ayant eu un acte traceur).

Le fait que les médicaments pour le cancer de la prostate soient plus souvent à l'origine de la détection du cancer de la prostate chez les jeunes voire très jeunes témoigne probablement d'un biais de classification en rapport avec un usage de ces médicaments dans une autre indication (puberté précoce par exemple). Cette prescription est en revanche majoritaire chez les 80 ans et plus (71 % des cas) qui peuvent ne recevoir qu'un médicament en rapport avec le cancer de la prostate sans hospitalisation ou acte associé. Ceci témoigne des différences de prise en charge en fonction de l'âge dans cette localisation cancéreuse.

Une force de l'utilisation de ces bases médico-administratives est la disponibilité de données à l'échelle nationale provenant de plusieurs sources, et recueillies de manière exhaustive en logique économique. Ceci est à l'origine d'une meilleure sensibilité aux changements de tendance d'incidence comparativement aux estimations d'incidence des cancers publiées par les registres départementaux, qui n'étaient, au moment de l'étude, pas consolidés au-delà de 2009. En effet, les estimations pour 2010/2012 reposaient sur des projections réalisées à partir de scénarii d'évolution sur les données 2009. Cette meilleure détection aux changements a été montrée dans une étude publiée en 2009 retrouvant une baisse d'incidence du cancer du sein par les données du SNIIRAM avant que les registres ne soient en mesure de la confirmer [242].

1.4.3. Conclusion / perspectives

En conclusion, ce travail a permis de proposer plusieurs algorithmes permettant l'identification des cas incidents de plusieurs cancers à partir des données médico-administratives de l'EGB. L'algorithme combinant le SIR le plus proche des estimations provenant des données des registres utilise les données croisées de PMSI en diagnostic principal et/ou d'ALD, associées obligatoirement à un acte traceur pour les cancers du sein et colorectaux, en retirant les cas identifiés dans le PMSI et ALD dans les trois années précédentes. Concernant le cancer de la prostate qui peut ne nécessiter qu'un suivi ambulatoire voire une surveillance seule, un algorithme plus complexe croisant les données de PMSI en diagnostic principal et relié, d'ALD, d'actes et de médicaments spécifiques au

cancer, en retirant les patients ayant un de ces paramètres présent dans les trois années précédentes, permettait d'obtenir l'estimation la plus proche de celle des registres. Ce sont ces algorithmes qui ont été utilisés dans la suite de ce travail pour étudier la relation entre la consommation d'AINS et la survenue de cancer de la prostate, du sein et colorectal.

Une des perspectives de ce travail d'identification des cas incidents de cancer serait de pouvoir valider nos algorithmes en mesurant leur sensibilité et leur VPP grâce à un retour à l'identité des patients, peut-être à l'échelle départementale dans un premier temps.

2. ASSOCIATION ENTRE LA CONSOMMATION D'AINS ET SURVENUE DU CANCER DE LA PROSTATE, DU SEIN ET COLORECTAL

2.1. Revue de la littérature sur l'association entre consommation d'AINS et incidence de cancers à partir des bases de données médico-administratives

Nous avons vu dans le chapitre I.5.4 que les résultats des études observationnelles sont contradictoires quant au rôle de la consommation d'AINS et notamment les AINS non aspirine dans la survenue du cancer de la prostate et du sein, et dans une moindre mesure dans le cancer colorectal, la plupart des méta-analyses retrouvant une faible diminution du risque de survenue du cancer chez les consommateurs d'AINS, notamment aspirine. En nous intéressant plus spécifiquement aux études utilisant des bases de données médico-administratives, il apparaît que plusieurs d'entre-elles ont mis en évidence des associations positives entre la consommation d'AINS et le risque de survenue de cancer.

Ceci est particulièrement le cas pour le cancer de la prostate dans six études menées à partir de bases de données médico-administratives différentes. Une première étude reposant sur les données de la General Practice Research Database (GPRD) anglaise, retrouvait une augmentation du risque entre la consommation à court terme d'AINS usuels et la survenue de cancer de la prostate ($OR=1,26$ [$1,09-1,45$]) [133]. Néanmoins, cette association disparaissait lors de la prise en compte d'une latence d'un an entre le début de l'exposition et la survenue du cancer et pour des consommations chroniques de plus d'un an. Une deuxième étude de cohorte portant sur la base de donnée du North Jutland couplée au registre des Cancers Danois [163] retrouvait également un risque plus important de cancer de la prostate en lien avec la consommation d'AINS non aspirine qui augmentait avec le nombre de prescriptions ($SIR=1,3$ [$1,2-1,5$]). Une autre étude danoise nationale utilisant les données médico-administratives de

leur Assurance Maladie retrouvait également une augmentation du risque avec la consommation des AINS non aspirine (OR=1,13 [1,10-1,15]) qui n'était plus significative pour une consommation de plus de 5 ans (OR=1,09 [0,87-1,36]) [134]. Une étude cas-témoin finlandaise portant sur les données de prescriptions de leur Assurance Maladie observait une augmentation du risque de cancer de la prostate (OR=1,38 [1,33-1,43]) avec la prise d'AINS totaux [135]. Un complément de cette étude a été publié en tenant également compte de données d'expositions issues d'un questionnaire [136]. Cette association positive était retrouvée chez les patients toujours sous traitement et ceux qui n'avaient pas eu d'interruption de traitement. L'association entre cancer de la prostate et AINS n'était plus significative lorsque le médicament était acheté sans prescription. D'autre part, il n'y avait aucun effet dose ni durée, allant à l'encontre d'un lien de causalité.

Une étude spécifique sur les inhibiteurs de la COX-2 également établie à partir de la base de données anglaise QResearch primary care database retrouvait également une association positive avec la survenue de cancer de la prostate chez les patients exposés aux inhibiteurs de la COX-2 pendant plus d'un an entre 1 et 3 ans avant la date d'incidence [144].

A l'inverse, deux études canadiennes basées sur les données de remboursement de médicaments ne retrouvaient pas d'association entre la consommation d'AINS et la survenue de cancer de la prostate [131], [142].

Concernant le cancer du sein, parmi les études portant sur l'association avec la consommation d'AINS à partir de bases de données administratives, les résultats étaient plus contrastés. Sur les neuf études identifiées, deux études danoises observaient une augmentation de risque de cancer du sein chez les consommateurs d'AINS. Celle basée sur la cohorte du North Jutland retrouvait un SIR de 1,1 [1,0-1,2] sans effet du nombre de prescriptions contrairement au cancer de la prostate [163]. L'autre étude danoise croisant des données du registre de prescription nationale et de questionnaires retrouvait que la consommation d'AINS totaux était associée positivement à la survenue de cancer du sein (RR=1,34 [1,15–1,56]). Cette association positive se retrouvait chez les consommateurs d'aspirine comme chez les consommateurs d'AINS non aspirine. L'introduction d'une latence d'un an donnait les mêmes résultats. Il n'y avait pas non plus d'effet dose, durée ou récence. La troisième étude portant sur la consommation des inhibiteurs de la COX-2 pendant plus d'un an retrouvait également une association positive avec la survenue de cancer du sein (OR=1,24 [1,08–1,42]) [144].

Deux études anglaises menées à partir de la base de données de la GPRD ne retrouvaient aucune association entre la survenue de cancer du sein et la consommation d'AINS totaux (au moins sept prescriptions dans les une à trois années précédant l'incidence du cancer) [199], [200]. Une autre étude menée à partir de la base de données danoise ne retrouvait également pas de réduction de risque de cancer du sein chez les exposées (> 2 prescriptions) aux inhibiteurs de la COX-2 (OR=1,08 [0,99-1,18]), à l'aspirine (OR=0,98 [0,90-1,07]), ou aux AINS usuels (OR=1,04 [0,98-1,10]), sans effet dose ni durée [183].

Enfin, au moins quatre études retrouvaient une association faiblement inverse [158], [169], [179], [181]. Parmi elles, une étude canadienne a montré que l'usage fréquent des AINS quel que soit leur type était associé à une diminution du risque de cancer du sein (Inhibiteurs de la COX-2 : OR=0,81 [0,68-0,97], AINS usuels : OR=0,65 [0,43-0,99], aspirine : OR=0,75 [0,64-0,89]) [169]. Egalement, une étude a montré que la consommation au-delà d'un an de 200 mg/jour de celecoxib était associée avec une réduction de 16 % du risque de cancer du sein (OR=0,84 [0,73-0,97]) [179]. Une dernière étude canadienne a également montré que l'exposition croissante aux AINS pendant les 2 à 5 ans précédant le diagnostic réduisait le risque de cancer du sein (P –trend=0,003); pour le niveau le plus élevé d'exposition le risque relatif était de 0,76 [0,63-0,92] [158].

Concernant le cancer colorectal, les études à partir de bases de données médico-administratives étaient globalement concordantes et observaient toutes une réduction de risque de cancer colorectal chez les consommateurs d'AINS quels qu'ils soient [181], [199], [200]. Pour les AINS non aspirine, l'étude danoise du North Jutland retrouvait un odds ratio de 0,9 [0,8-1,0] [163], de même que l'étude anglaise sur les données de la GPRD pour des consommations d'AINS non aspirine de plus de six mois retrouvait un hazard ratio de 0,5 [0,4-0,7] [213]. Ceci était même observé pour la consommation d'inhibiteurs de la COX-2 dans l'étude anglaise avec un OR de 0,76 (0,63-0,92) [144].

Tableau 13. Etudes observationnelles à partir de données de bases médico-administratives portant sur l'association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate, du sein et colorectal.

Cancer prostate				
Etudes de cohorte Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	RR (IC95 %)
Lapi [128]	187/13 453	BDMA Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database	Aspirine faible dose ≥ 2/ semaine ≥ 5 ans	0,64 (0,48–0,86) 0,60 (0,43–0,83) 0,42 (0,21–0,91)
Etudes cas/témoins Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	OR (IC95 %)
Dasgupta [130]	2 025/2 150	Sakatchewan Prescription Drug Plan	NA-AINS Aspirine	0,71 (0,58-0,86) 0,84 (0,74-0,96)
Garcia Rodriguez [133]	2 183/10 000	GPRD	NA-AINS ≤ 1 an NA-AINS > 1 an Aspirine	1,26 (1,09-1,45) 0,89 (0,73-1,08) 0,70 (0,61-0,79)
Mahmud [131]	9 007/35 891	Sakatchewan Prescription Drug Plan	NA-AINS Aspirine AINS totaux	0,88 (0,82-0,94) 1,01 (0,95-1,07) 0,87 (0,80-0,94)
Perron [142]	2 221/11 105	Quebec health insurance system database	NA-AINS > 4 ans Aspirine 1/j ≥ 8 ans	1,30 (0,62–2,76) 0,82 (0,71–0,95)
Skriver [134]	35 600/177 992	Danish National Prescription Registry	NA-AINS Aspirine	1,13 (1,10-1,15) 0,94 (0,91-0,97)
Sorensen [163]	324/172 057	North Jutland Prescription database	NA-AINS	1,3 (1,2–1,5)
Veitonmäki [135]	24 657/24 657	Finnish Cancer Registry	AINS totaux Coxibs	1,38 (1,33-1,43) 1,2 (1,1-1,5)
Veitonmäki [136]	30 194/48 421	North Jutland Prescription Registry	AINS totaux Coxibs	1,45 (1,33-1,59) 1,3 (1,1-1,59)
Vinogradova [144]	14 764/61 853	QResearch primary care database	Coxibs > 1 an entre 1 et 3 ans avant la date incidente	1,10 (0,94-1,29)

Tableau 13. (suite)

Cancer du sein				
Etudes de cohorte	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	RR (IC95 %)
Auteur				
Sharpe [158]	5 882/25 317	Sakatchewan Prescription Drug Plan	AINS totaux	0,95 (0,91-0,99)
Sorensen [163]	696/172 057	North Jutland Prescription database	NA-AINS	1,1 (1,0-1,2)
Friis [167]	847/28 695	Questionnaire et Danish National Prescription Registry	AINS totaux	1,34 (1,14-1,54)
Etudes cas-témoins	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	OR (IC95 %)
Auteur				
Rhame [169]	1 090/44 990	Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)	Inhibiteurs COX-2 AINS usuels Aspirine	0,81 (0,68-0,97) 0,65 (0,43-0,99) 0,75 (0,64-0,89)
Langman [199]	3 105/9 272	GPRD	AINS totaux	1,01 (0,93-1,10)
Meier [200]	3 706/14 155	GPRD	AINS totaux	1,00 (0,9-1,1)
Cronin-Fenton [183]	8 195/81 950	Danish National Prescription Registry	Inhibiteurs COX-2	1,08 (0,99-1,18)
Ashok [179]	18 368/73 472	Ingenix/Lab Rx insurance database	AINS usuels Celecoxib Rofecoxib Valdecoxib	0,85 (0,82-0,88) 0,84 (0,73-0,97) 0,54 (0,37-0,80) 0,81 (0,71-0,9)
Vinogradova [144]	15 666/88 125	QResearch primary care database	Inhibiteurs COX-2	1,24 (1,08-1,42)
Ou [181]	11/36	Taiwan's National Health Insurance database	AINS totaux	0,41 (0,19-0,89)

Tableau 13. (suite)

Cancer colorectal				
Etudes de cohorte Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	RR (IC95 %)
Garcia Rodriguez [213]	2 002/943 903	GPRD	NA-AINS>6 mois Aspirine 300 mg/j	0,5 (0,4-0,7) 0,6 (0,4-0,9)
Sorensen [163]	427/172 057	North Jutland Prescription database	NA-AINS	0,9 (0,8-1,0)
Etudes cas-témoins Auteur	N de cas/témoins	Données	Type d'AINS	OR (IC95 %)
Langman [199]	1 368/4 089	GPRD	AINS totaux (1-3 ans avant) 1 prescription 2-6 prescriptions ≥ 7 prescriptions	 1,11 (0,90-1,36) 0,93 (0,75-1,15) 0,76 (0,58-1,00)
Meier [200]	3 706/14 155	GPRD	AINS totaux	0,5 (0,3-0,9)
Vinogradova [144]	11 749/88 125	QResearch primary care database	Inhibiteurs COX-2	0,76 (0,63-0,92)

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Population d'analyse

Notre population d'analyse est issue de la cohorte fixe de 426 410 personnes créée à partir de l'EGB et de chacune des sous-cohortes présentées au chapitre II.1.

Compte tenu du faible nombre de cas identifiés dans les tranches d'âge les plus jeunes, nous avons restreint les sous cohortes d'études, aux 40-90 ans pour le cancer de la prostate, soit 95 318 hommes, et aux 20-90 ans pour les cancers du sein et colorectaux, soit 172 455 femmes et 322 306 personnes, respectivement.

2.2.2. Les variables

La variable dépendante : le cancer de la prostate, du sein et colorectal

Dans chacune des sous-cohortes issues de l'EGB, les algorithmes finalement retenus pour l'identification des cas de cancers étaient l'algorithme 5 (regroupant le diagnostic principal de cancer, le diagnostic relié de cancer, l'ALD, la présence d'un médicament et d'un acte spécifique de la prise en charge du cancer) pour le cancer de la prostate, et l'algorithme 4 (regroupant le diagnostic principal de cancer, l'ALD, et la présence d'un acte spécifique du diagnostic dans les 3 mois avant ou après la date d'incidence) pour les cancers du sein et colorectaux. Ces algorithmes étaient ceux qui, pour chaque localisation, donnaient l'estimation d'incidence la plus proche de celle des registres.

La date de début de suivi était fixée au 1^{er} janvier 2008. Les patients ont contribué en personnes-années jusqu'à la date de fin d'observation qui correspondait à la première des dates suivantes : date de survenue du cancer étudié, date de décès ou date de censure fixée au 31 décembre 2012.

Nous observons dans le Tableau 14 la répartition annuelle entre 2008 et 2012 des cas incidents de cancer dans les trois localisations par l'algorithme retenu. Ce taux est relativement stable (environ 20 % par an) avec une légère baisse d'incidence pour l'année 2012 pour le cancer de la prostate et colorectal (16 % et 14 % des cas incidents détectés cette année-là respectivement).

Tableau 14. Nombre de cas incidents de cancer de la prostate, du sein et colorectal entre 2008 et 2012.

Année	Cancer de la prostate ^a	Cancer du sein ^b	Cancer colorectal ^c	
			Hommes	Femmes
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
2008	376 (22)	304 (17)	124 (18)	107 (19)
2009	352 (20)	349 (20)	182 (26)	119 (21)
2010	358 (21)	367 (21)	152 (22)	122 (21)
2011	355 (21)	385 (22)	155 (22)	133 (23)
2012	281 (16)	370 (21)	86 (12)	92 (16)
Total	1 722	1 775	699	573

^asous cohorte prostate âgée de 40 à 90 ans

^bsous cohorte sein âgée de 20 à 90 ans

^csous cohorte colorectal âgée de 20 à 90 ans

Les variables d'intérêt : mesures d'exposition aux AINS

L'exposition aux AINS a été identifiée à partir d'une liste de codes CIP¹ (Annexe G) correspondants à l'ensemble des classes thérapeutiques d'intérêt entre le 1^{er} janvier 2005 et jusqu'à la date de fin d'observation. Pour chaque délivrance de traitement nous disposons de la date de délivrance, du nom de l'AINS utilisé, du dosage de comprimé, du nombre de boîtes et du nombre de comprimés dans la boîte.

Nous avons considéré l'utilisation des AINS selon les modalités suivantes :

- Le type d'AINS utilisé : AINS total si au moins l'un des trois était consommé, Aspirine, AINS usuels, coxibs.
- La sélectivité COX de la molécule utilisée, établie en fonction du ratio d'activité COX connu pour chaque molécule [94]. Les molécules ayant un ratio COX-1/COX-2 < 1 étaient considérées comme ayant une activité anti-COX-2 préférentielle, alors que les molécules ayant un ratio COX-1/COX-2 > 1 étaient considérées comme ayant une activité anti-COX-1 préférentielle (Figure 12).
- La durée de consommation calculée en jours pour chaque délivrance en tenant compte de la DDD (defined daily dose) définie par l'OMS [243], du nombre de boîtes délivrées et du conditionnement (dose, molécule, nombre de comprimés ou gélules).
- La durée cumulée calculée en additionnant toutes les durées de chacune des délivrances.
- La durée maximale possible d'exposition, durée entre la date de première consommation et la date de dernière consommation avant la date de fin d'observation quelles que soient les interruptions de traitement.
- Le nombre de boîtes délivrées

Il est à noter que les voies d'application locales n'ont pas été prises en compte.

Une personne était considérée exposée à partir de la date de la 1^{ère} prescription d'un AINS quel qu'il soit sous réserve que le début de l'exposition ait lieu au minimum un an avant la date de fin d'observation (temps de latence).

¹ Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est identifiée par un code dit "code CIP (Code Identifiant de Présentation)". Ce code est mentionné dans la décision d'autorisation de mise sur le marché (décision et ses annexes) de toute spécialité pharmaceutique. Une liste des codes CIP correspondant aux grandes classes d'AINS est fournie par la table IR_PHA de l'EGB.

Une personne était considérée comme non exposée si elle n'avait reçu aucun des différents types d'AINS.

Pour tenter d'approcher la définition d'une exposition chronique nous avons ensuite considéré comme exposées les personnes ayant eu en moyenne au moins une prescription mensuelle pendant la durée maximale possible d'exposition en mois, c'est-à-dire un rapport entre nombre de boîtes et durée maximale possible d'exposition ≤ 1 .

Nous avons également fait varier le temps de latence (temps minimal entre le début de l'exposition et la date de fin d'observation) à 2 ans, 4 ans et 6 ans.

2.2.3. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS® (version 9.4 ; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Analyse descriptive de la consommation d'AINS

La description de la population d'étude selon les différentes expositions considérées a été réalisée à l'aide de statistiques usuelles, telles que moyenne et écart-type, médiane ou fréquence.

Analyse de l'association entre consommation d'AINS et cancer de la prostate, du sein et colorectal

Nous avons estimé les associations (RR et leur intervalle de confiance à 95 %) entre la consommation d'AINS et le risque de cancer successivement dans les trois localisations à l'aide d'un modèle de Cox, avec l'âge en échelle de temps. Il s'agit d'un modèle de régression adapté à l'analyse des données censurées; son avantage est de permettre la prise en compte simultanée de plusieurs variables explicatives qualitatives ou quantitatives dans la modélisation de l'incidence instantanée de l'évènement étudié. L'évènement considéré était dans nos analyses la survenue du cancer de la prostate, du sein ou colorectal.

Dans les études de cohorte, l'évènement d'intérêt correspond le plus souvent à l'occurrence d'une maladie, qui est très fortement déterminée par l'âge. Plusieurs auteurs ont recommandé d'utiliser l'âge comme échelle de temps, c'est-à-dire de fixer l'origine à la date de naissance de l'individu [244]. C'est le choix que nous avons fait pour nos analyses. La consommation

d'AINS a été analysée en dépendant du temps [245] en utilisant les dates de prescription disponible dans l'EGB.

Une personne ayant pu changer de traitement au cours du temps, les estimations des RR selon les types d'AINS utilisés prennent en compte tous les types de traitements utilisés au cours du suivi ; une personne peut donc contribuer à plusieurs catégories de type d'AINS.

Analyse de sensibilité

Nous avons restreint, dans une analyse de sensibilité, chaque sous-cohorte aux moins de 75 ans, afin de minimiser les biais de classification des cas incidents, plus important chez les plus âgés.

2.3. Résultats

2.3.1. Description de la population d'étude issue de la cohorte EGB et de la consommation d'AINS

Au sein de la cohorte des 426 410 personnes issues de l'EGB, entre 2005 et 2012, 87 % étaient exposées aux AINS parmi celles-ci, une majorité (53 %) était des femmes (Tableau 15). La moyenne d'âge au début du suivi était de 40,5 ans chez les personnes exposées vs 45,5 ans chez les non exposés. Le profil des consommateurs était différent en fonction de la molécule étudiée. Les personnes consommant des coxibs représentaient 6 % de la cohorte et étaient très majoritairement des femmes 66 %, avec un âge moyen de 57 ans, le sex-ratio était plus équilibré parmi les personnes consommant de l'aspirine avec 52 % de femmes et 48 % d'hommes avec un âge moyen de 49 ans. Par contre, les consommateurs d'AINS usuels, majoritaires parmi les exposés, étaient plus jeunes (40 ans en moyenne) et plus majoritairement des femmes (54 %), les moins de 40 ans représentaient 50 % des consommateurs vs 15 % pour les coxibs. Les molécules les plus utilisées pour les AINS usuels étaient l'ibuprofène, le ketoprofène puis le diclofenac. Pour les coxibs, les prescriptions étaient majoritairement du celecoxib pour 86 % d'entre elles et de l'etoricoxib pour 14 %. Parmi les consommateurs d'aspirine, 88 % consommaient également des AINS usuels et 9 % des coxibs. Parmi les consommateurs d'AINS usuels, 26 % consommaient de l'aspirine et 7 % des coxibs. Parmi les consommateurs de coxibs, 95 % consommaient également des AINS usuels et 36 % de l'aspirine.

Très peu de personnes n'ont eu qu'une seule délivrance d'AINS (11 % pour les AINS usuels, 3 % pour l'aspirine et 2 % pour les coxibs).

Concernant la durée cumulée d'exposition entre 2005 et 2012, la consommation d'aspirine était de 15 mois en moyenne vs 3,5 mois pour les AINS usuels et 4 mois pour les coxibs, témoignant d'une consommation plus chronique pour l'aspirine et ceci était retrouvé sur le nombre de boîtes consommées sur la période. La consommation d'AINS semblait stable dans le temps pour l'aspirine avec une consommation chronique par 8 à 9 % des personnes chaque année. Pour les AINS usuels, la prévalence moyenne a eu tendance à diminuer au fil des ans avec 36 % des personnes exposées en 2012 vs 38 % en 2005. Au contraire, la consommation de coxibs a doublé entre 2005 et 2010 avec 2 % de la population exposée en 2010 qui coïncide avec l'autorisation de mise sur le marché de l'etoricoxib.

Tableau 15. Caractéristiques de la population issue de la cohorte EGB en fonction de la consommation d'AINS et du type d'AINS.

	Tous	Non exposés	Exposés			
			AINS total	Aspirine	AINS usuels	Coxibs
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	426 410	56 813 (13)	369 597 (87)	106 014 (25)	355 965 (85)	26 860 (6)
Sexe						
Féminin	203 764 (48)	25 739 (45)	196 907 (53)	55 433 (52)	190 555 (54)	17 635 (66)
Masculin	222 646 (52)	31 074 (55)	172 690 (47)	50 581 (48)	165 410 (46)	9 225 (34)
Age au début du suivi						
Moyenne (SD)	41 (23)	45,5 (25)	40,5 (2)	49 (25)	40 (22)	57 (16)
Age au début du suivi en classes, années						
] -40[	204 346 (45)	24 791 (43)	179 555 (49)	37 551 (35)	177 294 (50)	3 953 (15)
[40-50[	64 491 (15)	7 443 (13)	57 048 (15)	13 016 (12)	56 301 (14)	4 616 (17)
[50-60[	58 710 (14)	7 106 (13)	51 604 (14)	15 355 (15)	50 231 (14)	6 331 (24)
[60-70[	43 019 (10)	6 158 (11)	36 861 (10)	14 703 (14)	34 622 (10)	5 166 (19)
[70-80[	33 162 (8)	5 456 (10)	27 706 (8)	14 335 (14)	24 633 (7)	4 427 (16)
[80-]	22 682 (5)	5 859 (10)	16 823 (4)	11 054 (10)	12 884 (4)	2 367 (9)
Période d'exposition						
≤ 2 ans			291 823 (79)	70 676 (57)	297 919 (83)	17 352 (51)
Entre 3 et 5 ans			59 917 (16)	23 454 (31)	40 334 (17)	6 720 (39)
> 5 ans			17 857 (5)	11 884 (11)	17 712 (5)	2 788 (10)

Tableau 15. (suite)

	Tous	Non exposés	Exposés			
			AINS total	Aspirine	AINS usuels	Coxibs
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Durée cumulée, mois						
Moyenne			7	15	3,5	4
Min-Max			0-300	0-191	0-297	1-209
Ecart type			18	26	7	9
Q1			1	0	1	1
Médiane			2	1	2	1
Q3			4	17	4	3
Nb de boîtes						
Moyenne			15	17	10	4
Min-Max			1-726	1-411	1-575	1-213
Ecart type			25	28	17	9
Q1			3	1	3	1
Médiane			7	3	5	1
Q3			15	20	11	3
Année de consommation, n (%)						
Année 2005			181 694 (49)	36 317 (9)	160 955 (38)	3 540 (1)
Année 2006			185 609 (50)	34 669 (8)	165 009 (39)	3 942 (1)
Année 2007			186 909 (50)	34 256 (8)	165 822 (39)	4 567 (1)
Année 2008			184 423 (50)	34 502 (8)	162 468 (38)	4 843 (1)
Année 2009			189 501 (51)	36 339 (9)	165 981 (39)	4 914 (1)
Année 2010			178 314 (48)	33 254 (8)	154 927 (36)	7 060 (2)
Année 2011			179 890 (49)	34 495 (8)	155 812 (37)	6 304 (2)
Année 2012			176 596 (48)	34 580 (8)	152 212 (36)	6 023 (2)
Consommations mixtes						
Aspirine				-	93 196 (26)	9552 (36)
AINS usuels				93 196 (88)	-	25 590 (95)
Coxibs				9 552 (9)	25 590 (7)	-
Consommations uniques						
Oui			42 223 (11)	3 188 (3)	38 525 (11)	510 (2)
Non			327 374 (89)	102 826 (97)	317 440 (89)	26 350 (98)

2.3.2. Consommation d'AINS et cancer de la prostate, du sein et colorectal

Consommation d'AINS et cancer de la prostate

Comme le montre le Tableau 16, l'exposition aux AINS était associée positivement à la survenue d'un cancer de la prostate (RR=1,30 [1,17-1,46]) et cette augmentation était observée pour tous les types d'AINS, quelle que soit la spécificité de l'activité sur la cyclo-oxygénase. En revanche, nous observions une association négative lorsqu'un temps de latence de six ans était considéré soit un début d'exposition 6 ans avant la date de fin d'observation (RR=0,85 [0,74-0,94]).

Tableau 16. Association entre consommation d'AINS et cancer de la prostate en fonction du type d'AINS.

	Cancer de la prostate	
	Cas (N=1 722)	Risque relatif (IC95 %)
AINS total		
Non exposés	417	1,00
Exposés	1 305	1,30 (1,17-1,46)
Type d'AINS		
Aspirine	544	1,17 (0,97-1,41)
AINS usuels	1 139	1,32 (1,18-1,48)
Coxibs	104	1,47 (0,88-2,47)
Activité COX		
Activité anti-COX-1	1004	1,25 (1,12-1,39)
Activité anti-COX-2	721	1,12 (0,95-1,31)
Temps de latence		
Deux ans	1201	1,24 (1,12-1,38)
Quatre ans	749	1,07 (0,97-1,17)
Six ans	246	0,85 (0,74-0,96)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS

Une restriction de la définition de l'exposition aux personnes ayant consommé en moyenne au moins une boîte par mois pendant la période d'exposition ne modifiait pas les résultats (RR=1,15 [1,05-1,27]). (Tableau 17).

Tableau 17. Association entre consommation d'AINS et cancer de la prostate en fonction du type d'AINS (exposition moyenne d'au moins une boîte par mois ou au moins deux délivrances).

Cancer de la prostate		
	Cas (N=1 722)	Risque relatif (IC95 %)
Exposition moyenne d'au moins une boîte par mois		
AINS total		
Non exposés	738	1,00
Exposés	984	1,15 (1,05-1,27)
Type d'AINS		
Aspirine	420	0,93 (0,76-1,13)
AINS usuels	863	1,19 (1,08-1,31)
Coxibs	61	0,95 (0,39-2,28)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS, selon la définition choisie.

De même, en restreignant la population aux moins de 75 ans, une association positive entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate était observée (RR=1,31 [1,15-1,50]). Cette association positive disparaissait avec l'augmentation du temps de latence (Annexe H).

Consommation d'AINS et cancer du sein

L'exposition aux AINS était également associée positivement à la survenue d'un cancer du sein (RR=1,29 [1,14-1,46]) et cette augmentation était retrouvée pour tous les types d'AINS et quelle que soit la spécificité de l'activité sur la cyclo-oxygénase (Tableau 18).

En revanche, nous observions une association négative lorsqu'un temps de latence de six ans était considéré soit un début d'exposition 6 ans avant la date de fin d'observation (RR=1,03 [0,91-1,16]).

Tableau 18. Association entre consommation d'AINS et cancer du sein en fonction du type d'AINS.

	Cancer du sein	
	Cas (N = 1 775)	Risque relatif (IC95 %)
AINS total		
Non exposés	308	1,00
Exposés	1 467	1,29 (1,14-1,46)
Type d'AINS		
Aspirine	394	1,45 (1,13-1,88)
AINS usuels	1 380	1,28 (1,13-1,45)
Coxibs	117	1,30 (0,71-2,37)
Activité COX		
Activité anti-COX-1	1 115	1,23 (1,09-1,38)
Activité anti-COX-2	941	1,07 (1,07-1,47)
Temps de latence		
Deux ans	1 364	1,22 (1,09-1,36)
Quatre ans	907	1,16 (1,06-1,28)
Six ans	332	1,03 (0,91-1,16)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS.

Une restriction de la définition de l'exposition aux personnes ayant consommé en moyenne au moins une boîte par mois ne modifiait pas les résultats (RR=1,14 [1,04-1,26]) (Tableau 19).

Tableau 19. Association entre consommation d'AINS et cancer du sein en fonction du type d'AINS (exposition moyenne d'au moins une boîte par mois ou au moins deux délivrances)

Cancer du sein		
	Cas (N = 1 775)	Risque relatif (IC95 %)
Exposition moyenne d'au moins une boîte par mois		
AINS total		
Non exposés	717	1,00
Exposés	1 058	1,14 (1,04-1,26)
Type d'AINS		
Aspirine	225	1,36 (1,03-1,78)
AINS usuels	996	1,13 (1,03-1,25)
Coxibs	61	1,16 (0,48-2,79)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS, selon la définition choisie.

En restreignant la population aux moins de 75 ans, une association positive entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer du sein était également observée (RR=1,32 [1,15-1,51]). Cette association disparaissait avec l'augmentation du temps de latence également (Annexe I).

Consommation d'AINS et cancer colorectal

Une association négative non significative était observée entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer colorectal (RR=0,92 [0,82-1,05], dont RR=0,81 [0,87-1,20] chez l'homme et RR=0,88 [0,73-1,07] chez la femme). Cette association négative était plus spécifiquement observée chez les consommateurs d'AINS ayant une activité préférentielle sur la cyclo-oxygénase 1 (RR=0,87 [0,77-0,99]) (Tableau 20).

Lorsque nous faisons varier le temps de latence, chez les hommes ayant été exposés au moins six années avant la date de fin d'observation, nous observons une association négative significative entre la consommation d'AINS quel qu'il soit et le cancer colorectal chez les hommes (RR=0,70 [0,56-0,88]), et dans une moindre mesure chez les femmes (RR=0,87 [0,70-1,09]).

Tableau 20. Association entre consommation d'AINS et cancer colorectal en fonction du type d'AINS.

	Cancer colorectal					
	Tous		Hommes		Femmes	
	Cas (N = 1 272)	Risque relatif (IC95 %)	Cas (N = 699)	Risque relatif (IC95 %)	Cas (N = 573)	Risque relatif (IC95 %)
AINS total						
Non exposés	344	1,00	197	1,00	147	1,00
Exposés	928	0,92 (0,82-1,05)	502	0,81 (0,87-1,20)	426	0,88 (0,73-1,07)
Type d'AINS						
Aspirine	376	1,15 (0,92-1,42)	226	1,10 (0,83-1,46)	150	1,14 (0,81-1,60)
AINS usuels	809	0,90 (0,79-1,02)	430	1,00 (0,85-1,19)	379	0,86 (0,71-1,05)
Coxibs	93	0,97 (0,53-1,77)	35	1,49 (0,70-3,17)	58	0,64 (0,24-1,74)
Activité COX						
Activité anti-COX-1	683	0,87 (0,77-0,99)	373	0,96 (0,82-1,13)	310	0,84 (0,69-1,01)
Activité anti-COX-2	546	0,87 (0,73-1,03)	277	0,99 (0,78-1,26)	269	0,83 (0,64-1,07)
Temps de latence						
Deux ans	854	0,98 (0,87-1,09)	464	1,03 (0,88-1,20)	390	0,86 (0,72-1,02)
Quatre ans	568	0,98 (0,87-1,09)	317	1,12 (0,96-1,30)	251	0,87 (0,74-1,03)
Six ans	184	0,77 (0,66-0,90)	87	0,70 (0,56-0,88)	97	0,87 (0,70-1,09)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS.

Une restriction de la définition de l'exposition aux personnes ayant consommé en moyenne au moins une boîte par mois pendant la période d'exposition n'était plus associée au cancer colorectal chez les hommes comme chez les femmes. (Tableau 21).

Tableau 21. Association entre consommation d'AINS et cancer colorectal en fonction du type d'AINS (exposition moyenne d'au moins une boîte par mois ou au moins deux délivrances)

	Cancer colorectal					
	Tous		Hommes		Femmes	
	Cas (N = 1 272)	Risque relatif (IC95 %)	Cas (N = 699)	Risque relatif (IC95 %)	Cas (N = 573)	Risque relatif (IC95 %)
Exposition moyenne d'au moins une boîte par mois						
AINS total						
Non exposés	583	1,00	319	1,00	264	1,00
Exposés	689	0,95 (0,85-1,06)	380	1,02 (0,88-1,18)	309	0,90 (0,76-1,06)
Type d'AINS						
Aspirine	280	1,18 (0,95-1,48)	172	1,07 (0,80-1,43)	108	1,21 (0,85-1,73)
AINS usuels	595	0,92 (0,82-1,04)	323	1,01 (0,86-1,18)	272	0,87 (0,74-1,03)
Coxibs	41	0,77 (0,29-2,06)	15	1,36 (0,44-4,2)	26	0,35 (0,05-2,51)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS, selon la définition choisie.

En restreignant la population aux moins de 75 ans, une association négative entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer colorectal était également observée (RR=0,90 (0,77-1,05). Cette association devenait significative pour un temps de latence de six ans (RR=0,75 [0,62-0,92]) (Annexe J).

2.4. Discussion

2.4.1. Rappel des principaux résultats

A partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie nous avons observé une augmentation du risque de survenue de cancer de la prostate (RR=1,30 [1,17-1,46]) et du sein (RR=1,29 [1,14-1,46]) chez les sujets exposés aux AINS. Cette association n'était significative que pour les AINS usuels (RR=1,32 [1,18-1,48]) pour le

cancer de la prostate et pour l'aspirine et les AINS usuels pour le cancer du sein. Cette augmentation de risque n'était pas observée pour le cancer colorectal pour lequel on ne retrouvait pas d'association ($RR=0,92$ [$0,82-1,05$]) avec la consommation d'AINS totaux, et ce même pour l'aspirine ($RR=1,15$ [$0,92-1,42$]).

En revanche, nous observions une association négative significative sur la survenue du cancer de la prostate ou colorectal lorsqu'un temps de latence de six ans était considéré soit un début d'exposition 6 ans avant la date de fin d'observation.

2.4.2. Comparaison des résultats avec la littérature

Ces résultats sont concordants avec plusieurs études utilisant également des bases de données médico-administratives retrouvant une augmentation du risque de cancer et notamment de la prostate et du sein, en lien avec la consommation d'AINS. Particulièrement, notre étude retrouve des résultats similaires à une étude qui retrouvait une augmentation du risque entre la consommation à court terme d'AINS usuels et la survenue de cancer de la prostate ($OR=1,26$ [$1,09-1,45$]) [133] mais ce sur-risque disparaissait lorsqu'une latence d'un an était considérée. Une autre étude danoise nationale sur les données médico-administratives de l'Assurance Maladie publiée en 2016 retrouvait également une augmentation du risque avec la consommation des AINS usuels ($OR=1,13$ [$1,10-1,15$]), il n'y avait pas non plus d'effet dose-durée, mais pour une consommation de plus de 5 ans, l'association n'était plus significative ($OR=1,09$ [$0,87-1,36$]) [134]. Une étude cas-témoin finlandaise sur la base de données de prescription de l'Assurance Maladie retrouvait également une augmentation du risque de cancer de la prostate ($OR=1,38$ [$1,33-1,43$]) [135]. Concernant le cancer du sein, parmi les études portant sur l'association avec la consommation d'AINS à partir de bases de données administratives, les résultats étaient plus contradictoires. Sur les neuf études identifiées, trois études, dont l'étude anglaise de Vinogradova déjà citée [144], retrouvaient une augmentation de risque. L'étude danoise de cohorte du North Jutland retrouvait un SIR de $1,1$ [$1,0-1,2$] sans effet du nombre de prescriptions [163]. Trois autres études ne retrouvaient aucune association [183], [199], [200], et quatre études [158], [169], [179], [181] une association faiblement négative.

2.4.3. Limites et forces de notre étude

Ces résultats, encore préliminaires, doivent être interprétés avec précaution. Les études observationnelles, notamment de pharmaco-épidémiologie et celles basées sur les bases de données médico-administratives, sont également soumises à un certain nombre de biais potentiels.

Biais de causalité inversée

Un des principaux biais en pharmaco-épidémiologie concerne l'indication de prescription d'un médicament qui peut parfois être liée avec l'évènement étudié. L'indication des AINS n'est pas disponible dans les bases de données médico-administratives. Or une partie des personnes est susceptible de prendre des AINS pour traiter des symptômes douloureux en rapport avec leur cancer non diagnostiqué à ce moment, ceci est souvent le cas pour des douleurs osseuses en rapport avec des lésions secondaires principalement du cancer de la prostate et du sein, souvent ostéophiles. Cette hypothèse était suggérée dans une étude par le fait que cette élévation du risque était maximale pour les cancers métastatiques [136]. Ce biais, qui va dans le sens d'une surestimation du risque relatif entre la consommation du médicament et la survenue du cancer est en partie contrôlé en faisant varier le temps de latence à plusieurs années qui en effet retrouvait une diminution du risque relatif dans toutes les localisations cancéreuses. Un biais de causalité inversée ne peut donc pas être totalement exclu et pourrait expliquer les associations positives observées par les bases de données médico-administratives.

Biais de détection

Les patients sous AINS remboursés et donc soumis à une prescription médicale (ce qui est le cas dans les bases de données médico-administratives) sont sous surveillance médicale et sont plus à même de bénéficier d'examens médicaux ou de dépistage. Ceci pourrait entraîner un biais de détection et expliquer les associations positives observées, notamment dans le cadre des cancers de la prostate, du sein et colorectaux qui sont accessibles à un dépistage individuel simple. Les médicaments pris en automédication ne sont pas comptabilisés dans la plupart des bases de données médico-administratives. Or il a été montré dans un complément de l'étude finlandaise en tenant également compte de données d'expositions issue d'un questionnaire [136] que l'association positive observée entre le cancer de la prostate et la consommation d'AINS disparaissait lorsqu'il était également pris en compte dans l'analyse

des médicaments consommés sans prescription médicale. Un des moyens de contrôler ce biais serait de prendre en compte les données de mammographie, coloscopie ou biopsie prostatique dans les années précédentes pour voir si les consommateurs d'AINS avaient plus recours à ces moyens de dépistage / diagnostics.

Biais de classification

Nous avons développé dans le chapitre II.1.4.2 les biais de classification potentiels en lien avec les algorithmes utilisés pour l'identification des cas incidents. En effet, nous avons observé que dans les tranches d'âge les plus âgées nous sous-estimons la détection des cas incidents qui comportent la présence d'un acte nécessaire au diagnostic. Or nous savons que ces actes sont souvent moins réalisés chez les sujets les plus âgés. Nous avons tenté de contrôler ce biais de classification en restreignant notre population d'étude aux moins de 75 ans dans les trois localisations. Néanmoins, les résultats restaient inchangés dans les trois localisations (Annexe H, I, J).

Concernant l'exposition, les bases de données médico-administratives enregistrent de manière détaillée, nationale et automatique l'exposition médicamenteuse telle que délivrée sur prescription médicale dans les pharmacies. Contrairement aux données basées sur les questionnaires, il n'y a pas de biais de mémorisation. Néanmoins, des biais de classification de l'exposition propres aux BDMA concernent l'absence de données sur les AINS achetés en vente libre, souvent consommés de manière occasionnelle pour des douleurs. Cependant, cette consommation ne représente pas forcément un usage chronique. Ceci pourrait être à l'origine d'un biais de classification vers le nul, spécifiquement chez les consommateurs occasionnels. Ceci est particulièrement vrai pour les AINS usuels qui sont souvent prescrits pour être pris en cas de besoin. L'aspirine, dont l'indication est plutôt liée à des pathologies chroniques est moins exposée à ce biais. De plus, l'analyse de l'exposition repose sur le postulat que la dispensation rapportée dans les BDMA est une bonne approximation de la consommation effective et donc de l'exposition. D'autre part, le recul d'exposition est souvent plus faible pour les BDMA que pour les études sur questionnaires qui le plus souvent tentent de recueillir des consommations « vie entière », ce qui n'est pas possible avec les données françaises de l'Assurance Maladie.

Biais de confusion

Les données sur les facteurs de risque établis des cancers d'intérêt et des facteurs de confusion potentiels ne sont pas disponibles dans les données de l'Assurance Maladie, nous n'avons donc pas pu ajuster sur ces facteurs, souvent le cas dans les études sur les bases de données médico-administratives. Une manière de minimiser ce biais serait d'utiliser ou de développer des indicateurs ou des algorithmes basés sur l'ensemble des données du SNIIR-AM pour identifier certains de ces facteurs, comme le niveau socio-économique, et dans une moindre mesure le tabac, l'obésité, le diabète ou d'autres.

2.4.4. Conclusion / perspectives

Dans cette étude, menée à partir des données médico-administratives de l'EGB, nous avons pu de manière précise décrire l'exposition aux AINS dans un échantillon national, représentatif de la population française. Il apparaît que ces médicaments sont prescrits de manière très fréquente et constante dans le temps. Cependant cette dispensation de médicament ne reflète pas toujours une consommation effective et chronique. Concernant l'étude d'association entre exposition et survenue de cancer de la prostate, du sein et colorectal, nous mettons en évidence une augmentation de risque des deux premiers cancers quelle que soit la molécule et une absence d'association pour le cancer colorectal. Néanmoins, ces associations disparaissent lorsque nous augmentons le temps de latence entre la consommation de l'exposition et la date de fin d'observation.

La poursuite de ce travail consiste en l'étude de l'effet de la consommation d'AINS en fonction de la dose et la durée cumulée d'exposition dans un modèle de cox avec variables dépendant du temps à changements multiples sur la survenue des 3 cancers d'intérêt. Egalement, la prise en compte des comorbidités renseignées dans le PMSI pour déterminer des facteurs de confusion sur lesquels nous pourrions ajuster ou même la création d'un score de propension à la prescription des AINS pourrait être utile dans le modèle de cox pour limiter les biais d'indication.

Enfin, la prise en compte des événements médicaux préalables comme une coloscopie ou une mammographie pourrait nous permettre de mieux contrôler le biais de détection.

PARTIE III. ROLE DE LA CONSOMMATION D'AINS SUR LA SURVENUE DU CANCER DE LA PROSTATE A PARTIR DES DONNEES EPICAP

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés spécifiquement au rôle de la consommation d'AINS sur la survenue du cancer de la prostate à partir des données de l'étude EPICAP. Ceci nous a permis d'avoir une autre approche méthodologique pour appréhender cette question. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, des associations inverses modestes ont été retrouvées dans la littérature entre la consommation d'aspirine et l'incidence du cancer de la prostate [145]–[149]. Concernant la consommation d'AINS non aspirine, les éléments en faveur d'une association négative avec le cancer de la prostate sont encore plus ténus, avec au moins trois études observationnelles montrant même une association positive avec le cancer de la prostate [133], [136], [141], les autres retrouvant une association négative ou une absence d'association [127], [129]–[131], [137], [139], [142], [143]. Peu de ces études donnent des informations sur le type d'AINS, l'activité préférentielle anti-COX-1 ou 2, la fréquence, la durée ou encore, la récence d'utilisation, les circonstances de prescription et le rôle des AINS en fonction de l'agressivité du cancer.

Dans ce contexte, l'objectif spécifique de cette partie a été d'étudier l'association entre la consommation d'AINS et la survenue de cancer de la prostate à partir des données EPICAP.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Schéma et Echantillonnage

EPICAP est une étude cas-témoins réalisée en population générale dans le département de l'Hérault [246].

1.1.1. Les cas

Les cas éligibles étaient tous les patients nouvellement diagnostiqués pour un cancer de la prostate en 2012-2013, âgés de moins de 75 ans et résidant dans le département de l'Hérault au moment du diagnostic. Le département de l'Hérault a été choisi pour l'existence d'un registre départemental des cancers créé il y a 26 ans (<http://www.registre-tumeurs-herault.fr>)

dont l'intérêt particulier pour les cancers de la prostate a été structuré autour de l'Association de Recherche Clinique en Onco-Urologie – ARCOU (fédération d'urologues, oncologues, de radiothérapeutes et d'épidémiologistes notamment du registre) – son caractère mixte, agricole et urbain, sa taille importante (plus d'un million d'habitants) ce qui permet un nombre élevé de cas (770 cas en 2012) et un recueil de données relativement court pour une étude épidémiologique. L'identification des cas a été réalisée, par des infirmières de recherche clinique spécifiquement recrutées pour l'étude, par recherche active et en temps réel auprès des cliniciens dans les différentes structures de soins, publiques et privées, du département. L'inclusion des patients dans l'étude s'est fait uniquement après recueil de leur consentement. Seuls les cas de cancer confirmés histologiquement ont été inclus dans l'étude.

1.1.2. Les témoins

Les témoins étaient des hommes de même âge en moyenne que les cas (± 5 ans), résidant dans le département de l'Hérault, et n'ayant jamais eu de cancer de la prostate révélé histologiquement au moment de leur inclusion dans l'étude. Les témoins ont été identifiés par téléphone par l'intermédiaire d'un institut de sondage IPSOS (sélectionné par marché public). La technique utilisée permettait d'atteindre l'ensemble des foyers du département, y compris ceux dont le numéro était inscrit sur liste rouge. Si le foyer comportait un homme satisfaisant aux critères d'éligibilité, il lui était proposé de participer à l'étude dans la limite de quotas définis pour l'âge et la catégorie socioprofessionnelle (CSP). Ainsi, la distribution par âge des témoins sélectionnés devait refléter la distribution par âge observée chez les cas de cancer. Par ailleurs, la répartition par CSP du groupe témoin devait refléter également la répartition par CSP de l'ensemble du département, connue d'après le recensement de la population, ceci afin de minimiser des problèmes de sélection. En cas de non réponse au téléphone, le numéro était composé plusieurs fois à des jours et des heures différents de la journée (jusqu'à 20 fois).

Au total, 1 098 cas et 1 109 témoins de la population générale étaient éligibles et le taux de participation de la population était de 77 % (75 % pour les cas et 79 % pour les témoins). Notre population d'étude finale était composée de 819 cas et 879 témoins. En effet, bien que 820 cas et 880 témoins aient été inclus dans l'étude, un cas et un témoin ont dû être exclus en raison de la perte des données par l'institut de sondage (Figure 18).

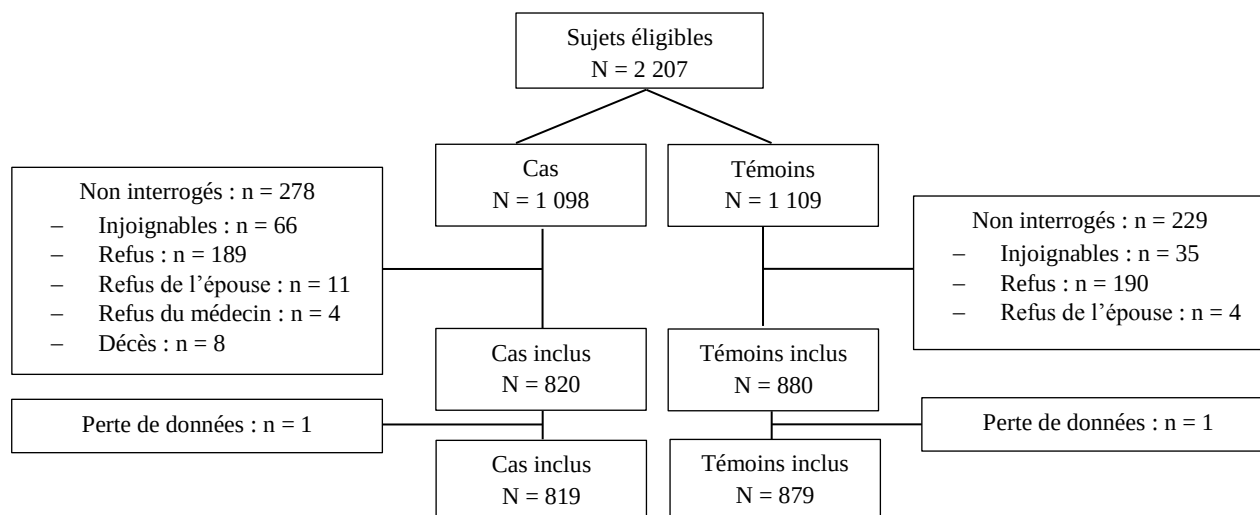


Figure 18. Diagramme de flux de la sélection des cas et des témoins de l'étude EPICAP.

1.2. Recueil de données

Les cas et les témoins ont été interrogés en face-à-face par une infirmière de recherche clinique. Le recueil des données était effectué au domicile des participants, selon des modalités similaires pour les cas et les témoins, à l'aide d'un questionnaire standardisé sur système CAPI (Computer Assisted Personal Interview), méthode de recueil sur micro-ordinateur. Un prélèvement biologique (sanguin ou salivaire) et des mesures anthropométriques ont également été réalisés à l'issue de l'entretien par les infirmières.

1.2.1. Questionnaire

Le questionnaire permettait de recueillir les informations relatives aux caractéristiques sociodémographiques. Les questions concernant les caractéristiques sociodémographiques ont été rédigées de telle façon que les indicateurs demandés étaient identiques à ceux de l'INSEE afin de pouvoir comparer notre groupe témoin à la population générale (catégorie socioprofessionnelle en 9 classes, diplôme en 7 classes). L'origine ethnique a été recueillie avec attention. En effet, il s'agit d'un facteur de risque connu de cancer de la prostate. Par conséquent, le sujet a été interrogé sur ce qui est, selon lui, son origine ethnique, ainsi que sur son lieu de naissance et celui de ses parents et grands-parents. Les antécédents familiaux de cancers chez les apparentés du 1er degré (parents, enfants, frères et sœurs) et du 2ème degré (petits-enfants et neveux et nièces) ont également été recueillis. Pour chaque apparenté atteint, il a été demandé la localisation et l'âge de survenue du cancer. Un descriptif complet des

apparentés des 1ers et 2ème degrés a été demandé pour pouvoir prendre en compte la structure familiale dans les analyses (nombre total d'apparentés et âge des apparentés).

Des données concernant les facteurs hormonaux et métaboliques ont été recueillies grâce à des questions sur les antécédents médicaux personnels (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hypertriglycémie...), la maturation hormonale (puberté, poils, cheveux, acné), les traitements médicamenteux (antidiabétique, antihypertenseur, hypolipémiant, testostérone...), la fertilité, l'historique du poids (poids à 18-20 ans, poids tous les 10 ans, poids le plus élevé et le plus bas, prise de poids maximale, perte de poids maximale, poids 2 ans avant l'étude).

Des facteurs liés au mode de vie (alcool, tabac, activité physique), ainsi que l'historique résidentiel et professionnel ont été recueillis.

Enfin, les facteurs infectieux et inflammatoires ont également été recueillis grâce à des questions détaillées sur les hospitalisations (motif, date ou âge), opérations (motif, date ou âge), maladies infectieuses (infections uro-génitales, gonorrhée, trichomonas, syphilis, hépatites, mononucléose infectieuse, herpès 1 et 2, HIV...), maladies inflammatoires (prostatite chronique...) et traitements médicamenteux (anti-inflammatoires, antibiotiques).

Concernant spécifiquement la consommation d'AINS, la consommation « régulière », « au cours de votre vie » « d'aspirine », « d'anti-inflammatoires de types non stéroïdiens (non corticoïdes) comme le Celebrex® / Vioxx® », a été demandée, en précisant à chaque fois et pour chacune des molécules, la fréquence « jamais ou moins d'une fois par mois, une à trois fois par mois, une à trois fois par semaine, quatre à six fois par semaine, une fois par jour, deux fois par jour, trois fois par jour ou quatre fois ou plus par jour », la durée « un an, entre un et cinq ans, entre cinq et dix ans, plus de dix ans, vous le prenez encore, moins d'un an », l'âge ou l'année de début de consommation, le caractère prescrit par un médecin, la raison de la consommation et le nom du médicament en texte libre.

1.2.2. Prélèvements biologiques

Les cas et les témoins inclus dans l'étude faisaient également l'objet de prélèvements biologiques (sanguin ou salivaire). Un prélèvement sanguin a été proposé aux cas et aux témoins (2 tubes secs de 7ml), sous réserve du consentement informé des sujets. En cas de refus, il a été proposé un recueil de salive par kit Oragène. Les prélèvements ont été utilisés pour constituer une banque de sérum et une banque d'ADN (DNAtèque) conservée au Centre de Ressources Biologiques (CRB Epigenetec) des Saints-Pères à Paris (INSERM U1147).

1.2.3. Mesures anthropométriques

Des mesures anthropométriques (poids, taille, périmètre abdominal et tour de hanches) ont été réalisées au moment de l'interrogatoire des sujets, chez les cas et les témoins, par les infirmières.

1.2.4. Données médicales pour les cas

Les données médicales spécifiques au cancer de la prostate étaient recueillies à partir du dossier médical ou des données du registre des cancers de l'Hérault. Ces données étaient la valeur du PSA au diagnostic, le score de Gleason obtenu à partir de l'examen histologique de la biopsie et/ou de l'examen histologique de la pièce de prostatectomie, le stade TNM et les traitements réalisés.

1.3. Les variables

1.3.1. La variable dépendante : le cancer de la prostate

La variable dépendante était le cancer de la prostate codée en variable binaire « cas / témoins ».

Le score de Gleason chez les cas était catégorisé en 3 classes afin de définir le grade pronostic du cancer de la prostate : score de Gleason < 7 (faible grade), score de Gleason égal à 7 (grade intermédiaire) et score de Gleason > 7 (grade élevé). Les cancers de grade égal à 7 (3+4)

étaient assimilés à la catégorie « grade intermédiaire » et les cancers de grade égal à 7 (4+3) étaient assimilés à la catégorie « grade élevé ».

Trois catégories ont été construites pour la valeur PSA total : < 4 ng/mL (normal), 4-10 ng/mL et > 10 ng/mL.

1.3.2. Les variables explicatives

Les variables explicatives retenues pour l'analyse étaient l'âge de référence, les antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, l'origine ethnique, le niveau d'éducation, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle (IMC), le rapport taille sur hanche (RTH), les antécédents cardiovasculaires et rhumatologiques, les antécédents de prostatite.

Ces variables étaient construites à partir des questions présentes dans le questionnaire.

L'âge de référence correspondait au délai entre la date de diagnostic du cancer de la prostate chez les cas et de l'entretien chez les témoins et la date de naissance. L'âge était disponible en continu et en 5 classes ordinales correspondant aux classes de stratification (]-55], [55-60[, [60-65[, [65-70[, [70-]).

Les antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré (père, frères, fils) étaient catégorisés en deux classes (oui / non).

La variable origine ethnique, combinant à la fois l'origine déclarée et le pays de naissance était séparée en deux classes : caucasiens, autre (ascendance africaine, Asie, Moyen - Orient, Amérique du Sud, ...).

Le niveau d'éducation (diplôme le plus élevé) était réparti en 4 classes : aucun diplôme, Brevet / BEP (seul) / CAP, baccalauréat, études supérieures.

Les trois classes relatives au statut tabagique étaient : non-fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs.

Concernant les variables de comorbidités, la variable « antécédents cardiovasculaires » a été créée à partir des antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie, d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral. La variable « antécédents rhumatologiques » a été composée à partir des antécédents de polyarthrite, d'arthrose et de

spondylarthropathie. Une variable prostatite a été créée à partir des antécédents personnels de prostatite aiguë ou chronique rapportés dans le questionnaire.

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à partir de la taille et du poids de l'individu mesurés par l'infirmière selon la formule ($IMC = \text{Poids (kg)} / \text{Taille (m)} \times \text{Taille (m)}$) et catégorisée en trois classes (moins de 25, entre 25 et 29, 30 et plus). Le rapport taille (périmètre abdominal) sur hanche (tour de hanches) (RTH) a été divisé en deux classes (moins de 0,95, 0,95 et plus).

1.3.3. Les variables d'intérêt : consommation d'AINS

Nous nous sommes intéressés à la consommation spécifique des « AINS totaux » et parmi ceux-ci de l'aspirine, et des « AINS non aspirine », ceux-ci incluant les coxibs comme le Celebrex® et le Vioxx®.

Ces trois catégories étaient classées en variables binaires (exposés / non exposés).

L'exposition était définie comme au moins une consommation par mois d'aspirine ou d'AINS non aspirine ou les deux. Les sujets n'ayant jamais pris ou moins d'une fois par mois, aucune sorte d'AINS étaient considérés comme non exposés. Le caractère prescrit ou non du médicament par un médecin était classé en variable binaire (oui/non).

Pour chaque catégorie d'AINS, la fréquence (moins d'une consommation par jour, une consommation par jour, plus d'une consommation par jour), la durée d'exposition (moins de 5 ans, 5 à 10 ans, supérieur à 10 ans), le caractère actuel de la consommation construit à partir de la réponse « vous le prenez encore » sans préjuger de l'ancienneté de la prise étaient recueillis. L'indication de consommation d'aspirine a été classée en deux catégories « antiagrégant ou antalgique » selon la réponse à la question « pour quelle raison avez-vous pris ces médicaments ».

Lorsque le nom commercial du médicament était noté nous avons pu classer la consommation d'AINS selon l'activité préférentielle anti-COX-1 ou 2 en fonction du ratio d'activité COX connu pour chaque molécule [94]. Les molécules ayant un ratio $COX-1/COX-2 < 1$ étaient considérées comme ayant une activité anti-COX-2 préférentielle, alors que les molécules ayant un ratio $COX-1 / COX-2 > 1$ étaient considérées comme ayant une activité anti-COX-1 préférentielle (Figure 12). En cas de consommation concomitante d'AINS ayant des profils

d'activité anti-COX différents, nous avons classé ces patients arbitrairement dans le groupe avec activité anti-COX-1 préférentielle.

1.4. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS® (version 9.4 ; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

1.4.1. Analyses descriptives

Dans un premier temps, l'analyse a consisté à décrire les caractéristiques des cas et des témoins de la population d'analyse et de les comparer, en ajustant sur l'âge en classes. Les caractéristiques des sujets en fonction de leur exposition ou non aux AINS totaux et en fonction du type d'AINS ont été rapportées chez les témoins, en ajustant également sur l'âge en classes.

Les pourcentages (variables qualitatives) ont été comparés à l'aide du test du Chi² ou test de Fisher selon les conditions de validité. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes (variables quantitatives). Ces comparaisons de distribution ont été ajustées sur l'âge à l'aide d'une régression logistique. La description des populations d'étude selon les différentes expositions considérées a été réalisée à l'aide de statistiques usuelles, telles que moyenne et écart-type, médiane ou fréquence.

1.4.2. Analyses d'association

Nous avons estimé les associations entre le cancer de la prostate et la consommation d'AINS systématiquement ajustées sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate. Des analyses séparées ont été faites pour chaque type d'AINS. Les odds ratios (OR) associés aux variables d'intérêt ou aux variables explicatives et leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) ont été estimés à l'aide d'une régression logistique non conditionnelle.

Dans le groupe témoins, nous avons recherché les facteurs associés à l'exposition aux AINS (variables d'intérêt) parmi les variables explicatives.

Pour l'ensemble de la population, nous avons testé les interactions entre les variables d'intérêt et les facteurs pouvant modifier l'effet des AINS sur le risque de cancer de la prostate : les antécédents familiaux de cancer de la prostate, l'IMC, le RTH, ainsi que les antécédents personnels de prostatite. Pour les facteurs qui n'étaient pas modificateurs d'effets et les autres variables explicatives, nous avons réalisé une analyse ajustée sur chaque facteur de confusion potentiel (antécédents cardiovasculaires, antécédents rhumatologiques) afin de comparer les effets bruts aux effets ajustés.

L'analyse multivariée était l'analyse finale permettant l'étude de l'association entre la consommation d'AINS et le cancer de la prostate en tenant compte des facteurs de risque connus de cancer de la prostate, en nous appuyant sur les données de la littérature, ou ceux ayant une p -value $< 0,05$, des interactions et des facteurs de confusion. Ainsi pour l'analyse multivariée, le modèle incluait les facteurs de risque suivants (âge en classes de 5 ans, antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, l'origine ethnique, le rapport taille sur hanche et les antécédents de prostatite, le niveau d'éducation). Pour l'étude de la relation « dose-effet », un test de tendance linéaire permettait de rechercher une tendance à l'augmentation de l'OR en fonction de la fréquence de consommation des AINS ; une tendance était confirmée lorsque la p -value était inférieure à 0,05.

Nous avons également réalisé ces analyses multivariées en tenant compte de l'agressivité tumorale selon le score de Gleason (score ≤ 7 (3+4), score ≥ 7 (4+3)). Il est à noter que parmi les cas qui avaient un score égal à 7 ($n = 380$; 46 %), nous ne pouvions distinguer s'il s'agissait de cancers de grade intermédiaire ou de cancers de haut grade pour 31 (4 %) d'entre eux. Nous les avons assignés à la catégorie grade intermédiaire arbitrairement.

Enfin les analyses ont été stratifiées sur les variables suivantes : antécédents familiaux de cancer de la prostate, IMC et antécédents personnels de prostatite.

1.5. Puissance de l'étude

En situation bilatérale, avec une puissance ($1-\beta$) de 80 %, un risque de première espèce α de 5 % et un nombre $n=819$ cas et 879 témoins, des odds ratios d'au moins 0,7 pour une association négative et 1,3 pour une association positive pourront être mis en évidence pour des prévalences d'exposition dans le groupe témoin comprises entre 20 et 30% (prévalences d'exposition similaires à la consommation des AINS totaux) (Tableau 22). Des odds ratios

d'au moins 0,3 pour une association négative et 2,2 pour une association positive pourront être mis en évidence pour des prévalences d'exposition dans le groupe témoin comprises entre 2 et 10 % (prévalences d'exposition similaires à la consommation de coxibs).

Tableau 22. OR minimum observables pour une puissance de 80 % en fonction des prévalences d'exposition aux AINS.

	Prévalences d'exposition aux AINS				
	2 %	5 %	10 %	20 %	30 %
OR négatifs	0,3	0,5	0,6	0,7	0,7
OR positifs	2,2	1,7	1,5	1,4	1,3

2. RESULTATS

2.1. Description de la population d'étude

Les caractéristiques cliniques et les facteurs de risque connus de cancer de la prostate ajustés sur l'âge sont présentés dans le Tableau 23. La valeur du PSA au diagnostic était comprise entre 4 et 10 ng/mL pour deux tiers des cas et était supérieure ou égale à 10 ng/mL pour un peu plus d'un tiers d'entre eux. La valeur du PSA était normale chez 4 % d'entre eux. Le bas grade ou grade intermédiaire (Score de Gleason ≤ 7 (3+4)) représentait plus de 70 % des cas de cancer de la prostate au moment du diagnostic. La distribution d'âge par classes de 5 ans était similaire chez les cas et les témoins ($p = 0,19$). L'âge moyen était comparable entre les cas et les témoins, 65 ans dans les deux groupes ($p = 0,58$). La population d'étude était majoritairement caucasienne (97 % chez les cas vs 98 %) ($p = 0,22$). Comme attendu dans la littérature, les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du 1^{er} degré étaient plus fréquents chez les cas que chez les témoins ($p < 0,0001$).

Tableau 23. Caractéristiques cliniques et facteurs de risque connus du cancer de la prostate au sein de la population EPICAP.

	Cas n = 819 (%)	Témoins n = 879 (%)	p-value ^a
Prostate Specific Antigen au diagnostic (ng/mL)			
] -4[	33 (4)		
[4-10]	505 (62)		
]10-[	257 (31)		
Score de Gleason (biopsies prostatiques)			
≤ 7 (3+4)	623 (76)		
≥ 7 (4+3)	180 (22)		
Age au diagnostic/interview, années			0,19
] -55]	48 (6)	59 (7)	
[55-60[	99 (12)	99 (11)	
[60-65[	217 (27)	201 (23)	
[65-70[	274 (33)	285 (32)	
[70-[	181 (22)	235 (27)	
Origine Ethnique			0,43
Caucasiens	795 (97)	859 (98)	
Autres	24 (3)	20 (2)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré			< 0,0001
Non	549 (67)	723 (82)	
Oui	181 (22)	77 (9)	

^a Ajusté sur l'âge à l'inclusion sauf pour la variable âge

Plus de la moitié des sujets n'étaient pas titulaire du baccalauréat et plus de la moitié étaient d'anciens fumeurs, et ce de façon comparable chez les cas et les témoins (Tableau 24). Concernant les données anthropométriques mesurées, plus de 20 % des hommes étaient en surpoids ou obèses et ceci de manière comparable dans les deux groupes. Les cas présentaient plus souvent une obésité androïde ($RTH \geq 0,95$) que les témoins et ceci de manière significative ($p = 0,03$). Les antécédents de prostatite étaient significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins ($p = 0,002$). Les antécédents cardiovasculaires ainsi que les antécédents rhumatologiques étaient distribués de manière comparable entre les cas et les témoins ($p = 0,56$ et $p = 0,52$, respectivement).

Tableau 24. Caractéristiques sociodémographiques de la population EPICAP.

	Cas n = 819 (%)	Témoins n = 879 (%)	p-value^a
Niveau d'éducation			0,22
Aucun diplôme	70 (9)	72 (8)	
Brevet-CAP-BEP	376 (46)	436 (50)	
Bac	113 (14)	110 (13)	
Etudes supérieures	260 (32)	260 (30)	
Statut tabagique			0,077
Non-fumeurs	240 (29)	246 (28)	
Anciens fumeurs	455 (56)	476 (54)	
Fumeurs	123 (15)	157 (18)	
Indice de Masse Corporelle (IMC)			0,79
] -25[	231 (28)	248 (28)	
[25-30[	399 (49)	397 (45)	
[30-]	182 (22)	207 (24)	
Rapport taille sur hanche (RTH)			0,03
< 0,95	214 (26)	265 (30)	
≥ 0,95	594 (73)	590 (67)	
Antécédents personnels de prostatite			0,002
Non	650 (79)	733 (83)	
Oui	145 (18)	108 (12)	
Antécédents cardiovasculaires^b			0,56
Non	432 (53)	443 (51)	
Oui	384 (47)	427 (49)	
Antécédents rhumatologiques^c			0,52
Non	626 (78)	662 (77)	
Oui	175 (21)	202 (23)	

^a Ajusté sur l'âge à l'inclusion^b infarctus du myocarde, hypertension, accident ischémique cérébral, diabète^c polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, arthrose

2.2. Description de la consommation d'AINS chez les témoins

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la distribution par âge, l'origine ethnique, le statut tabagique, et le niveau d'éducation entre les consommant et les non consommant d'AINS chez les témoins (Tableau 25). En revanche, l'IMC était plus élevé chez les consommant d'AINS avec 30 % des sujets obèses contre 20 % ($p = 0,002$), alors que le rapport taille sur hanches ($p = 0,67$) était identique chez les consommant et les non consommant. Les sujets consommant des AINS avaient également plus fréquemment des antécédents de prostatite ($p = 0,002$), plus d'antécédents cardiovasculaires ou rhumatologiques ($p < 0,0001$ pour les deux variables).

Tableau 25. Caractéristiques des témoins selon leur consommation d'AINS.

	Tous n=879		p-value ^a
	Aucune consommation n=593 (67 %)	AINS n=272 (31 %)	
Age au diagnostic en classes, années			0,10
]-55]	42 (7)	13 (5)	
[55-60[	69 (12)	30 (11)	
[60-65[	141 (24)	58 (21)	
[65-70[	189 (32)	92 (34)	
[70-[	152 (26)	79 (29)	
Origine Ethnique			0,14
Caucasiens	583 (98)	262 (96)	
Autres	10 (2)	10 (4)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré			0,05
Non	495 (83)	215 (79)	
Oui	45 (8)	32 (12)	
Niveau d'éducation			0,28
Aucun diplôme	45 (8)	24 (9)	
Brevet-CAP-BEP	295 (50)	134 (49)	
Bac	69 (11)	39 (14)	
Etudes supérieures	184 (31)	74 (27)	
Statut tabagique			0,58
Non-fumeurs	169 (29)	76 (28)	
Anciens fumeurs	320 (54)	147 (54)	
Fumeurs	104 (18)	49 (18)	
Indice de Masse Corporelle (IMC)			0,002
]-25[	177 (30)	67 (25)	
[25-30[	281 (47)	106 (39)	
[30-[	122 (21)	85 (31)	
Rapport taille sur hanche (RTH)			0,67
≤ 95	184 (30)	78 (29)	
> 95	396 (67)	183 (67)	
Antécédents personnels de prostatite			0,002
Non	510 (86)	209 (77)	
Oui	60 (10)	48 (18)	
Antécédents cardiovasculaires ^b			< 0,0001
Non	333 (57)	103 (38)	
Oui	255 (43)	165 (61)	
Antécédents rhumatologiques ^c			< 0,0001
Non	476 (81)	175 (64)	
Oui	111 (19)	88 (32)	

^a Ajusté sur l'âge^b infarctus du myocarde, hypertension, accident ischémique cérébral, diabète^c polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, arthrose

En regardant spécifiquement la consommation d'aspirine par rapport aux autres AINS chez les témoins, la consommation d'aspirine se fait à un âge discrètement plus élevé que les autres AINS avec plus de 70 % des personnes ayant 65 ans et plus chez les consommateurs d'aspirine vs 54 % chez les consommateurs d'autres AINS (Tableau 26). La cause de consommation d'aspirine était dans 50 % à visée antiagrégante vs 40 % à visée antalgique et 7 % autre. Lorsque l'indication était une antiagrégation, la consommation était quotidienne dans 96 % des cas vs 27 % des cas lorsque la consommation était antalgique, témoignant d'une chronicité de la consommation pour activité antiagrégante. L'aspirine était plus souvent consommée en cas d'antécédents cardiovasculaires (65 %) que les autres AINS (58 %). Alors que les AINS autres étaient pris chez 44 % des patients avec antécédents rhumatologiques vs 30 % pour l'aspirine, ce qui correspond aux indications de ces molécules.

Tableau 26. Caractéristiques des témoins en fonction du type d'AINS consommé.

	Tous n=879		
	Aucune consommation n =593 (67 %)	Aspirine n = 166 (19 %)	AINS non aspirine n = 143 (16 %)
Age			
Moyenne (SD)	65 (6)	66 (5)	64 (6)
Age au diagnostic/entretien en classes, années			
] -55]	42 (7)	5 (3)	10 (7)
[55-60[	69 (12)	16 (10)	19 (13)
[60-65[	141 (24)	28 (17)	37 (26)
[65-70[	189 (32)	63 (38)	44 (31)
[70-[	152 (26)	54 (33)	33 (23)
Causes de consommation aspirine			
Antalgique	-	67 (40)	-
Antiagrégant	-	83 (50)	-
Autre	-	11 (7)	-
Antécédents cardiovasculaires			
Non	333 (57)	57 (35)	59 (42)
Oui	255 (43)	107 (65)	82 (58)
Mq	5	2	2
Antécédents rhumatologiques			
Non	476 (81)	112 (70)	77 (56)
Oui	111 (19)	47 (30)	61 (44)
Mq	6	7	5

2.3. Consommation d'AINS et cancer de la prostate

2.3.1. Selon le type d'AINS

AINS totaux

Le Tableau 27 montre l'étude de l'association entre la consommation de tout type d'AINS et le risque de cancer de la prostate. Au total, 220 cas (27 %) ont déclaré avoir consommé un AINS quel qu'il soit et 272 témoins (31 %) (OR=0,77 [0,61-0,98]).

Cette association négative était présente particulièrement chez les sujets dont la consommation d'AINS faisait l'objet d'une prescription médicale (OR=0,76 [0,59-0,98]) par rapport à ceux l'ayant pris en automédication (OR=1,00 [0,57-1,75]). Cette association négative était également d'autant plus prononcée que la fréquence de consommation était élevée et notamment lors d'une consommation quotidienne (OR=0,75 [0,33-0,92]) ou d'une consommation pluriquotidienne (OR=0,38 [0,18-0,79]), avec un test de tendance significatif ($p = 0,003$), pour une durée entre 5 à 10 ans (OR=0,55 [0,33-0,92]) et pour une consommation actuelle (OR=0,68 [0,50-0,94]), d'autant plus qu'elle durait depuis plus d'un an (OR=0,61 [0,44-0,85]). L'association était renforcée pour une consommation actuelle depuis 10 ans ou moins (OR=0,55 [0,35-0,87]). Concernant l'activité anti-COX, l'association négative était renforcée pour une molécule avec activité anti-COX-2 préférentielle (OR=0,48 [0,28-0,79]) contre (OR=0,85 [0,65-1,11]) pour une activité anti-COX-1 préférentielle.

Tableau 27. Association entre consommation d'AINS total et cancer de la prostate.

	Cas n = 819 (%)	Témoins n = 879 (%)	OR ajusté (IC95 %) ^a
AINS total			
Non ^b	596 (73)	593 (67)	1,00
Oui ^c	220 (27)	272 (31)	0,77 (0,61-0,98)
Prescription			
Pas de prescription	34 (4)	33 (4)	1,00 (0,57-1,75)
Prescription médicale	181 (22)	229 (26)	0,76 (0,59-0,98)
Activité anti-COX			
Anti-COX 1 préférentielle	160 (20)	186 (22)	0,85 (0,65-1,11)
Anti-COX 2 préférentielle	32 (4)	57 (7)	0,48 (0,28-0,79)
Fréquence			
< 1 / jour	109 (13)	108 (12)	0,93 (0,68-1,27)
= 1 / jour	93 (11)	121 (14)	0,75 (0,54-1,04)
> 1 / jour	11 (1)	30 (3)	0,38 (0,18-0,79)
Durée (années)			
< 5	62 (8)	81 (9)	0,67 (0,45-0,99)
5 à 10	33 (4)	53 (6)	0,55 (0,33-0,92)
> 10	120 (15)	133 (15)	0,94 (0,69-1,27)
Récence			
Non actuelle	119 (15)	125 (14)	0,87 (0,64-1,18)
Actuelle	101 (12)	147 (17)	0,68 (0,50-0,94)
Actuelle ≤ 1 an	13	7	1,67 (0,63-4,45)
Actuelle > 1 an	88	140	0,61 (0,44-0,85)
Actuelle ≤ 10 ans	41 (5)	69 (8)	0,55 (0,35-0,87)
Actuelle > 10 ans	58 (7)	78 (9)	0,79 (0,52-1,20)
Ancienne ≤ 10 ans	54 (7)	65 (7)	0,69 (0,45-1,06)
Ancienne > 10 ans	62 (8)	55 (6)	1,11 (0,73-1,69)

^aAjusté sur l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, les antécédents de prostatite, l'origine ethnique, le RTH, le niveau d'éducation

^b Non consommateur d'aucun des AINS a servi de groupe de référence pour toutes les analyses de régression logistique

^c Les hommes ayant rapporté au moins une consommation par mois étaient consommateurs

Le Tableau 28 montre les associations entre la consommation d'aspirine et d'AINS non aspirine et le risque de survenue de cancer de la prostate.

Aspirine

Cent quarante-trois cas (17 %) et 166 témoins (19 %) ont consommé de l'aspirine ($OR=0,86$ [$0,65-1,14$]). Cette association était significative pour une consommation quotidienne ($OR=0,59$ [$0,39-0,89$]) ou pluriquotidienne ($OR=0,32$ [$0,10-1,03$]). Une durée de consommation entre 5 et 10 ans était également associée négativement au cancer de la prostate ($OR=0,49$ [$0,27-0,90$]). Une prise actuelle et de plus d'un an était associée également négativement à la survenue du cancer de la prostate ($OR=0,67$ [$0,46-0,97$]). Egalement, lorsque l'aspirine était prise pour une indication d'anti-agrégation, l'association était d'autant plus significative ($OR=0,52$ [$0,33-0,79$]).

AINS non aspirine

Cent sept cas (13 %) et 143 témoins (16 %) ont consommé des AINS non aspirine ($OR=0,72$ [$0,53-0,99$]). Néanmoins, nous n'avons pas observé d'association avec la fréquence de consommation ni la durée. En revanche, une association inverse était observée lorsque la consommation était actuelle ($OR=0,52$ [$0,30-0,91$]) et d'autant plus qu'elle durait plus d'un an ($OR=0,41$ [$0,23-0,73$]).

Pour le sous-groupe des coxibs, seules 30 personnes étaient exposées. Une association négative non significative était observée ($OR=0,64$ [$0,28-1,48$]).

Tableau 28. Association entre AINS et cancer de la prostate en fonction du type d'AINS.

	Aspirine			AINS non aspirine		
	Cas n = 819 (%)	Témoins n = 879 (%)	OR ajusté (IC95 %) ^a	Cas n = 819 (%)	Témoins n = 879 (%)	OR ajusté (IC95 %) ^a
Non ^b	596 (73)	593 (67)	1,00	596 (73)	593 (67)	1,00
Oui ^c	143 (17)	166 (19)	0,86 (0,65-1,14)	107 (13)	143 (16)	0,72 (0,53-0,99)
Prescription						
Pas de prescription	39 (5)	41 (5)	0,91 (0,54-1,53)	2 (0)	2 (0)	1,96 (0,17-22,7)
Prescription médicale	102 (12)	120 (14)	0,86 (0,62-1,19)	100 (12)	136 (15)	0,71 (0,51-0,97)
Causes de consommation aspirine						
Antalgique	88 (12)	67 (9)	1,26 (0,87-1,83)			
Antiagrégant	43 (6)	83 (11)	0,52 (0,33-0,79)			
Autre	5 (1)	11 (2)	0,54 (0,18-1,61)			
Coxibs				13 (2)	17 (2)	0,64 (0,28-1,48)
Fréquence						
< 1 / jour	83 (10)	58 (7)	1,39 (0,93-2,06)	49 (6)	72 (8)	0,70 (0,46-1,06)
= 1 / jour	54 (7)	90 (10)	0,59 (0,39-0,89)	43 (5)	40 (5)	0,88 (0,53-1,45)
> 1 / jour	4 (0)	13 (1)	0,32 (0,10-1,03)	8 (1)	18 (2)	0,53 (0,22-1,30)
Durée (années)						
< 5	33 (4)	43 (5)	0,66 (0,38-1,13)	38 (5)	56 (6)	0,70 (0,43-1,13)
5 à 10	23 (3)	41 (5)	0,49 (0,27-0,90)	16 (2)	19 (2)	0,88 (0,40-1,93)
> 10	85 (10)	81 (9)	1,14 (0,79-1,65)	49 (6)	64 (7)	0,70 (0,45-1,09)
Récence						
Non actuelle	66 (8)	59 (7)	1,11 (0,73-1,67)	81 (10)	94 (11)	0,82 (0,58-1,18)
Actuelle	77 (9)	107 (12)	0,70 (0,48-1,00)	26 (3)	49 (6)	0,52 (0,30-0,91)
Actuelle ≤ 1 ans	10	7	1,12 (0,39-3,24)	3	0	
Actuelle > 1 an	67	100	0,67 (0,46-0,97)	23	49	0,41 (0,23-0,73)
Actuelle ≤ 10 ans	32 (4)	55 (6)	0,54 (0,32-0,90)	10 (1)	21 (2)	0,41 (0,17-1,00)
Actuelle > 10 ans	43 (5)	52 (6)	0,85 (0,52-1,40)	16 (2)	28 (3)	0,61 (0,30-1,23)
Ancienne ≤ 10 ans	24 (3)	29 (3)	0,64 (0,34-1,22)	44 (5)	54 (6)	0,88 (0,55-1,41)
Ancienne > 10 ans	42 (5)	29 (3)	1,60 (0,94-2,71)	33 (4)	36 (4)	0,76 (0,44-1,31)

^aAjusté sur l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, les antécédents de prostatite, l'origine ethnique, le RTH, le niveau d'éducation

^b Non consommateur d'aucun des AINS a servi de groupe de référence pour toutes les analyses de régression logistique

^c Les hommes ayant rapporté au moins une consommation par mois étaient consommateurs

2.3.2. Association selon le grade pronostique du cancer

Les résultats de l'analyse selon le grade pronostique du cancer de la prostate défini à l'aide du score de Gleason sont présentés dans le Tableau 29. Ce score était manquant pour 13 cas (1,6 %). L'analyse a donc porté sur 806 cas. Consommer des AINS quels qu'ils soient était associé négativement aux cancers de haut grade (OR=0,62 [0,41-0,95]) avec une association plus prononcée chez les consommateurs d'AINS non aspirine et les anti-COX-2 préférentiels (OR=0,49 [0,27-0,89] et OR=0,33 [0,11-0,94], respectivement). Ces associations n'étaient pas observées pour les consommateurs d'aspirine.

Tableau 29. Association entre AINS et cancer de la prostate en fonction du grade pronostique.

	Cancer de la prostate de bas grade ou intermédiaire Gleason score ≤ 7 (3+4)			Cancer de la prostate de haut grade Gleason score ≥ 7 (4+3)	
	Témoins n = 879 n (%)	Cas n = 623 n (%)	OR (IC95 %) ^a	Cas n= 183 n (%)	OR (IC95 %) ^a
AINS total					
Non exposés ^b	593 (67)	446 (72)	1,00	140 (77)	1,00
Exposés ^c	272 (31)	175 (28)	0,82 (0,64-1,06)	42 (23)	0,62 (0,41-0,95)
Activité anti-COX 1	186 (21)	126 (20)	0,88 (0,66-1,18)	33 (18)	0,77 (0,49-1,21)
Activité anti-COX 2	57 (6)	25 (4)	0,48 (0,28-0,84)	5 (3)	0,33 (0,11-0,94)
Aspirine	166 (19)	113 (18)	0,89 (0,66-1,21)	29 (16)	0,77 (0,48-1,24)
AINS non aspirine	143 (16)	86 (14)	0,78 (0,56-1,09)	18 (10)	0,49 (0,27-0,89)

^a Ajusté sur l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, les antécédents de prostatite, l'origine ethnique, le RTH, le niveau d'éducation

^b Non consommateur d'aucun des AINS a servi de groupe de référence pour toutes les analyses de régression logistique

^c Les hommes ayant rapporté au moins une consommation par mois étaient consommateurs

2.3.3. Analyses stratifiées

Associations selon les antécédents personnels de prostatite (Tableau 30)

Avoir des antécédents personnels de prostatite modifiait l'effet des AINS sur le risque de survenue de la prostate. Les associations négatives et significatives étaient toutes observées chez les sujets ayant un antécédent personnel de prostatite.

L'interaction entre les antécédents personnels de prostatite et la consommation d'AINS était statistiquement significative ($p = 0,034$) et notamment pour les AINS non aspirine ($p = 0,02$).

Tableau 30. Association entre AINS et cancer de la prostate selon les antécédents personnels de prostatite.

	Absence d'antécédent personnel de prostatite (n = 1 551)			Présence d'antécédent personnel de prostatite (n = 147)		
	Cas n = 735 n (%)	Témoins n = 816 n (%)	OR (IC95 %) ^a	Cas n = 84 n (%)	Témoins n = 63 n (%)	OR (IC95 %) ^a
AINS total						
Non ^b	534 (73)	561 (69)	1,00	62 (74)	32 (51)	1,00
Oui ^c	198 (27)	241 (30)	0,85 (0,67-1,09)	22 (26)	31 (49)	0,32 (0,15-0,71)
Aspirine	130 (18)	152 (19)	0,91 (0,68-1,22)	13 (15)	14 (22)	0,43 (0,17-1,14)
AINS non aspirine	96 (13)	123 (15)	0,82 (0,59-1,12)	11 (13)	20 (32)	0,21 (0,07-0,59)

^a Ajusté sur l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, l'origine ethnique, le RTH, le niveau d'éducation

^b Non consommateur d'aucun des AINS a servi de groupe de référence pour toutes les analyses de régression logistique

^c Les hommes ayant rapporté au moins une consommation par mois étaient consommateurs

Associations selon l'IMC

La consommation d'AINS était associée négativement avec la survenue de cancer de la prostate, ceci indépendamment de l'IMC (Tableau 31).

Tableau 31. Association entre AINS et cancer de la prostate selon l'Indice de Masse Corporelle.

	IMC < 25 (n = 479)			IMC ≥ 25 (n = 1 185)		
	Cas n = 231 n (%)	Témoins n = 248 n (%)	OR (IC95 %) ^a	Cas n = 630 n (%)	Témoins n = 645 n (%)	OR (IC95 %) ^a
AINS total						
Non ^b	170 (74)	177 (71)	1,00	421 (73)	403 (68)	1,00
Oui ^c	60 (26)	67 (27)	0,90 (0,57-1,41)	158 (27)	191 (32)	0,73 (0,55-0,97)
Aspirine	36 (16)	40 (16)	0,99 (0,57-1,72)	106 (18)	117 (20)	0,82 (0,59-1,14)
AINS non aspirine	29 (13)	33 (13)	0,82 (0,45-1,49)	77 (13)	102 (17)	0,70 (0,48-1,01)

^a Ajusté sur l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré, les antécédents de prostatite, l'origine ethnique, le niveau d'éducation

^b Non consommateur d'aucun des AINS a servi de groupe de référence pour toutes les analyses de régression logistique

^c Les hommes ayant rapporté au moins une consommation par mois étaient qualifiés de consommateurs

En résumé, l'effet de la consommation des AINS sur le risque de cancer de la prostate était modifié par les antécédents personnels de prostatite (p d'interaction= 0,034).

3. DISCUSSION

3.1. Rappel des principaux résultats

Nous avons observé une association négative entre la consommation d'AINS et le cancer de la prostate (OR=0,77 [0,61-0,98]. Cette association était d'autant plus prononcée que la fréquence de consommation était pluriquotidienne (OR=0,38 [0,18-0,79]) et pour une durée entre 5 et 10 ans (OR=0,55 [0,33-0,92]). La consommation actuelle était associée négativement uniquement pour les hommes ayant une consommation de plus d'un an (OR=0,61 [0,44-0,85]).

Concernant l'activité anti-COX, l'association négative était renforcée pour les AINS présentant une activité anti-COX-2 préférentielle (OR=0,48 [0,28-0,79]).

L'association négative était plus prononcée parmi les patients avec un cancer de la prostate de haut grade OR= 0,62 [0,41-0,95]) et notamment chez les patients consommant des AINS non aspirine (OR=0,49 [0,27-0,89]).

De façon intéressante, l'association négative était plus spécifiquement observée chez les sujets en situation d'inflammation chronique comme les antécédents personnels de prostatite (p d'interaction = 0,034).

3.2. Biais de sélection

L'étude EPICAP est une étude cas-témoins réalisée en population générale dans une zone géographique bien déterminée qu'est le département de l'Hérault. Le taux global de participation à l'étude était de 77 % (75 % chez les cas et 79 % chez les témoins).

3.2.1. Sélection des cas

L'identification des cas se faisait en temps réel et par recherche active dans l'ensemble des services de soins, publics et privés, prenant en charge les patients atteints de cancer de la prostate du département. En 2012, le registre observait 770 nouveaux cas de cancer de la prostate dont 575 chez les moins de 75 ans. En considérant que le nombre de cas observé était identique en 2013, environ 1 150 nouveaux cas étaient attendus sur la période d'étude. Nous

avons identifié 1 098 cas éligibles sur la période laissant penser que l'identification des cas éligibles dans l'étude EPICAP était exhaustive. Environ 25% des cas n'ont pas pu être inclus dans l'étude : 189 ont refusé de participer, 66 étaient injoignables, 15 cas n'ont pas pu être interrogés du fait d'un refus de leur médecin ou de leur épouse, et 8 étaient décédés. Néanmoins, la distribution de l'âge et du score de Gleason différait peu entre les cas répondants et les cas non répondants.

Les entretiens étaient réalisés relativement rapidement après l'identification des cas limitant ainsi un biais lié à la survie. En effet seuls huit cas éligibles (0,7 %) sont décédés avant que les infirmières aient pu les interroger.

3.2.2. Sélection des témoins

Des quotas ont été définis pour l'âge et la catégorie socioprofessionnelle (CSP) pour minimiser les biais de sélection. Les témoins ont été sélectionnés de façon à refléter la distribution par âge observée chez les cas et la distribution par CSP observée dans le département de l'Hérault. La stratification sur l'âge a été bien faite car la distribution par âge ne différait pas significativement entre les cas et les témoins. Les quotas définis pour la CSP ont également été respectés et la CSP de notre groupe témoin était comparable à la CSP du département de l'Hérault.

3.3. Biais de classement

Le recueil rétrospectif de données par l'intermédiaire d'un questionnaire pose le problème des biais de mémorisation, malgré la standardisation du questionnaire, notamment avec des questions portant sur les consommations antérieures de médicaments. Les cas et les témoins ont pu se tromper en répondant aux questions, ce qui peut être à l'origine d'un biais non différentiel rapprochant nos estimations (odds ratios) de 1.

Néanmoins, l'âge des sujets dans cette étude, inférieur à 75 ans, permet de limiter en partie les biais de mémoire. Le questionnaire comporte principalement des questions fermées ; ceci a pu également minimiser le biais de déclaration. De plus, pour la consommation d'AINS, l'enquêteur demandait aux sujets quels traitements ils avaient pris à partir d'une liste

exhaustive d'AINS et en les citant oralement ; ceci a permis de limiter le biais de déclaration et de mémorisation.

Comme toute étude dont le mode de recueil est basé sur l'auto-déclaration des informations recueillies, le biais de rappel et de mémorisation ne peut être exclu. Ce biais est lié au fait qu'une personne ayant été diagnostiquée pour un cancer de la prostate serait plus à même de se rappeler ses antécédents médicaux et les consommations médicamenteuses ayant précédé le diagnostic. Ceci créerait un biais de classement différentiel entre les cas et les témoins à l'origine d'une augmentation de l'OR pouvant parfois expliquer des associations positives. Or l'ensemble des associations que nous observons sont des associations négatives ce qui laisse penser qu'un biais de déclaration semble peu probable pour expliquer nos résultats. Par rapport à un auto-questionnaire soumis également aux difficultés d'interprétation, ce biais de classement a pu être réduit au maximum grâce à la standardisation du recueil, réalisé de façon identique chez les cas et les témoins, par des infirmières formées. De plus, plusieurs questions relatives aux variables d'intérêt, formulées différemment permettaient, par croisement, de recouper les différentes informations demandées. Il existe peu de données sur la prévalence de la consommation d'AINS en France ou dans le monde et nous avons peu de données comparatives. Dans notre étude, la prévalence de la consommation des AINS totaux était de 31 % chez les témoins. Lorsque nous reprenons les prévalences d'exposition reportées dans d'autres études observationnelles, elles dépendent bien sûr de la définition de l'exposition et de la durée de suivi et sont très hétérogènes. Dans la « Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort », des questionnaires à intervalles réguliers ont observé une prise d'au moins un comprimé par jour d'AINS chez 34 % des personnes suivies dans la cohorte [127] et parmi elles, 28 % consommaient de l'aspirine. D'autres études basées sur des questionnaires et rapportant une consommation « vie entière » retrouvaient une prévalence d'exposition pour l'aspirine aux environs de 50 % [143], [180] ; elle tombait entre 10 et 14 % lorsque que la définition de l'exposition était restreinte (plus de deux mois ou plus de deux semaines par mois) [178], [247], comme dans l'étude EPICAP. Quant aux AINS conventionnels la prévalence d'exposition variait entre 8 et 54 % en fonction de la définition retenue.

3.4. Biais de confusion

L'ensemble de nos analyses ont été systématiquement ajustées sur l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate. Les antécédents familiaux de cancer de la prostate, les antécédents de prostatite et un rapport taille sur hanches $\geq 0,95$ étaient associés à la survenue du cancer de la prostate. Les antécédents de prostatite, les antécédents cardiovasculaires et rhumatologiques, ainsi que l'obésité étaient associés à la consommation d'AINS. Toutefois, l'ajustement sur ces différents facteurs ne modifiait pas nos résultats.

3.5. Biais d'indication

Un biais d'indication est peu probable étant donné que les pathologies à l'origine de la consommation d'AINS qu'elles soient cardiologiques ou rhumatologiques ne sont pas liées, à notre connaissance, au cancer de la prostate.

3.6. Biais de détection et biais de causalité inversée

Le fait d'avoir consommé des AINS peut avoir généré des consultations plus fréquentes ayant conduit au diagnostic du cancer de la prostate. Ceci aurait été dans le sens d'une association positive et ne peut pas expliquer nos résultats, voire même pourrait avoir tendance à les sous-estimer. Il ne peut pas être exclu cependant que ce biais ait pu influencer l'association inverse mais non significative observée pour l'aspirine.

Parallèlement, les patients ayant des symptômes débutant de cancer de la prostate auraient pu prendre des AINS pour traiter les symptômes mais ceci aurait également été dans le sens d'une association positive.

3.7. Puissance

Nous avons la puissance nécessaire pour mettre en évidence des odds ratio d'au moins 0,7 pour une association négative et 1,4 pour une association positive pour la variable globale AINS oui/non. Néanmoins, notre étude manquait de puissance pour plusieurs analyses notamment celles sur les coxibs, les durées de traitement et celles sur le score de Gleason.

3.8. Comparaison des résultats avec ceux de la littérature

Plusieurs études observationnelles ont essayé de préciser le rôle des AINS dans la prévention du cancer de la prostate. Parmi les études basées sur des questionnaires, la plupart des études de cohortes comme les études cas-témoins retrouvent une diminution du risque de cancer de la prostate chez les patients consommateurs d'aspirine (OR compris entre 0,64 [0,48–0,86] et 0,85 [0,73-0,99]) [127]–[129], [139], [143]. A l'instar de nos résultats, il y avait un effet fréquence et durée dans la plupart des études observationnelles, confirmé dans une méta-analyse publiée en 2014, avec un renforcement de l'association négative pour une prise quotidienne (4 études, OR=0,82 [0,74-0,90]) et à partir de 4 ans et au-delà (7 études, OR=0,82 [0,72-0,93]) [147].

Concernant les AINS non aspirine, les résultats sont plus contradictoires dans la littérature avec seulement trois études atteignant la significativité avec des associations faiblement inverses (OR compris entre 0,71 [0,58-0,86] et 0,88 [0,82-0,94]) [129]–[131], sans effet de la durée ou de la fréquence. Parmi les études sur les BDMA, les associations étaient même positives. Une étude récente basée sur le registre danois de données nationales, trouvait une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les consommateurs d'AINS non aspirine (OR=1,13 [1,10-1,15]) [54], faisant écho à deux études finlandaises, une nationale et l'autre basée sur le Finnish Prostate Cancer Screening Trial, qui ont montré une augmentation du risque de cancer de la prostate avec la consommation d'AINS non aspirine, sans effet de la dose ni de la durée. Ces associations positives ont été interprétées par les auteurs par un biais de causalité inverse. Ainsi étant donné la grande hétérogénéité des études observationnelles en terme de méthodologie et de définition de l'exposition, les méta-analyses ne sont pas parvenues à conclure sur la relation entre la consommation d'AINS non aspirine et le cancer de la prostate (OR non significatifs compris entre 0,90 [0,80-1,01] et 1,01 [0,90-1,13]) [145], [146], [148], [150]. En regardant spécifiquement l'activité préférentielle COX-2, nos résultats confirment les résultats d'une étude américaine portant sur des cas de cancers de la prostate diagnostiqués entre 2002 et 2004 et retrouvant une diminution du risque relatif de 55 % [140]. A l'inverse, trois études ont réalisé des analyses de sous-groupes chez les patients consommant des coxibs. Une association positive était retrouvée dans les deux études finlandaises [135], [136]. Une étude anglaise ne retrouvait pas d'association avec le cancer de la prostate pour des consommations de coxibs au-delà d'un an entre un et 3 ans avant la date d'incidence (OR=1,10 [0,94-1,29]).

Lorsque l'on s'intéresse au rôle de la consommation d'AINS selon l'agressivité tumorale, notre étude montre pour la première fois une association négative entre la prise d'AINS non aspirine et la survenue de cancer de la prostate avancé ($GS \geq 7$ (4+3)). Ceci avait été montré uniquement pour l'aspirine dans la plupart des études. Celles-ci retrouvaient une association modestement inverse entre la consommation d'aspirine et le cancer de la prostate avancé. Parmi elles, une étude canadienne a retrouvé une association négative entre la consommation quotidienne d'aspirine pendant cinq ans et la survenue d'un cancer de haut grade ($GS \geq 7$: $OR=0,79$ [0,38-1,64]) [131] et cet effet d'une consommation quotidienne pendant plusieurs années était confirmé dans deux autres études américaines, l'une portant sur les cancers de prostate avec un score de Gleason ≥ 7 : $OR=0,72$ [0,47-1,09] [137] et l'autre sur les stades III-IV, $RR=0,64$ [0,39-1,05] [127].

En conclusion, notre étude apporte une nouvelle pierre à l'édifice en montrant que la consommation chronique (au-delà de 5 ans), quotidienne ou pluriquotidienne des AINS est associée à une diminution significative du risque de cancer de la prostate et que cette association est d'autant plus marquée chez les patients avec un antécédent de prostatite, confirmant le lien suspecté entre inflammation chronique et cancer. Cet effet est également renforcé pour les tumeurs de grade élevé et pour les AINS non aspirine et particulièrement avec une activité anti-COX-2 préférentielle.

PARTIE IV. DISCUSSION GENERALE

L'ensemble de ce travail de thèse a montré que la consommation d'AINS semblait être associée négativement à la survenue des cancers de la prostate et colorectaux (temps de latence de 6 ans) à partir des données de l'Assurance Maladie. Nous avons également observé une association négative avec les cancers de la prostate à partir des données d'une étude cas-témoins en population générale.

Pour le cancer de la prostate cette thèse s'est appuyée sur deux bases de données et deux méthodologies différentes, permettant de comparer les limites et les forces de chacune.

Dans la première partie réalisée à partir des données de l'EGB, un travail important de sélection des cas incidents à partir de différents algorithmes a permis dans un premier temps de montrer que les taux d'incidence standardisés obtenus grâce à l'algorithme prenant en compte le diagnostic principal au cours d'une hospitalisation ou de l'ALD, ainsi que la présence obligatoire d'un acte traceur étaient très semblables à ceux obtenus par les registres pour les cancers du sein et colorectal. Concernant le cancer de la prostate, en sus du diagnostic principal du PMSI ou de l'ALD, la présence possible d'un acte ou d'un médicament spécifique améliorait la détection.

Concernant la consommation d'AINS en France, l'EGB permet d'avoir des données précises sur la prévalence de consommation de ces molécules qui n'est que très peu connue. Il apparaît qu'annuellement, en 2012, 8 % de la population issue de la cohorte était sous aspirine, ce chiffre étant stable, 36 % sous AINS usuels, en décroissance par rapport aux années antérieures, et 2 % sous coxibs en augmentation depuis 2010. Cette consommation était plus chronique pour l'aspirine et les coxibs avec une population plus âgée à la consommation alors que la consommation d'AINS usuels était plus ponctuelle et diluée, ce qui va dans le sens des différentes pathologies plutôt aiguës ou chroniques à l'origine de ces prescriptions. Des résultats encore très préliminaires montraient une association positive entre la consommation d'AINS et le risque de cancer de la prostate et du sein et une absence d'association avec le cancer colorectal. Néanmoins, ces associations disparaissaient avec l'augmentation de la latence pour les cancers du sein et des associations négatives pour les cancers de la prostate et colorectaux étaient observées.

Dans la deuxième partie, l'étude EPICAP a montré une association inverse entre la consommation d'AINS, quel que soit le type, et le cancer de la prostate. Cette association négative était d'autant plus prononcée que la fréquence de consommation était élevée et que la durée de consommation était entre 5 à 10 ans (OR=0,55 [0,33-0,92]). Un des points originaux de ce travail a été de montrer que cette association était renforcée pour les AINS présentant une activité anti-COX-2 préférentielle et que l'effet de la consommation d'AINS était plus important chez les sujets présentant des antécédents personnels de prostatite. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'inflammation chronique pourrait jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique.

1. COMPARAISON DES RESULTATS A PARTIR DE DONNEES DE L'ETUDE EGB ET DE L'ETUDE EPICAP

En considérant en détails les résultats obtenus à partir des deux bases de données (EGB, EPICAP), ceci nous amène à nous interroger sur les différences liées au mode d'obtention des données et notamment en pharmaco-épidémiologie, la différence dans l'appréhension de l'exposition médicamenteuse entre bases de données médico-administratives et études basées sur questionnaire.

Tout d'abord nous allons comparer la prévalence de l'exposition aux AINS observée dans les deux études, puis l'association entre la consommation d'AINS et le cancer de la prostate. Enfin nous allons tenter d'appréhender les forces et les limites de ces deux bases de données.

1.1. D'un point de vue de la prévalence de la consommation d'AINS dans les deux études

La prévalence de l'exposition aux AINS était différente entre les deux études. En effet, en considérant l'étude EPICAP, dans laquelle on interrogeait les hommes de moins de 75 ans sur leur consommation au moins une fois par mois, vie entière, 29 % des hommes étaient exposés aux AINS totaux, dont 18 % à l'aspirine et 15 % aux AINS non aspirine. En comparaison, dans l'étude EGB, 87 % des personnes de la cohorte étaient exposées entre janvier 2005 et le 31 décembre 2012, parmi lesquelles, 25 % étaient exposés à l'aspirine et 85 % aux AINS usuels. En restreignant la population aux hommes entre 40 et 74 ans, âge des cas de l'étude EPICAP, ces pourcentages étaient de 85 %, 23 % et 83 %, respectivement. Si l'on

ne considérait que la consommation d'en moyenne au moins une boîte par mois sur la période de consommation d'un AINS quel qu'il soit, 56 % des hommes entre 40 et 74 ans étaient exposés aux AINS totaux, 12 % à l'aspirine et 54 % aux AINS usuels. La prévalence d'exposition est donc plus faible dans les données de questionnaires pour les AINS usuels, alors même que les médicaments non prescrits ne sont pas comptabilisés dans la base de données de l'EGB. Ceci peut être lié à plusieurs mécanismes :

- Une sous-estimation de l'exposition dans les questionnaires avec un biais de mémorisation.
- Une surestimation de l'exposition dans les bases de données médico-administratives car les médicaments dispensés ne sont pas forcément consommés.

La consommation établie par le questionnaire est probablement plus proche d'une consommation significative. En effet, déterminer un cut-off pertinent d'exposition chronique dans les BDMA est souvent délicat au vu de la somme d'information disponible, surtout pour des prescriptions aussi fréquentes que celle des AINS. Ceci rend également complexe le modèle de Cox en variable dépendant du temps sensé prendre chaque épisode d'exposition en compte. Concernant l'aspirine, la différence entre les prévalences observées dans les deux bases de données est plus ténue, probablement en lien avec une prise chronique et continue de l'aspirine, qui aide à sa meilleure estimation par les BDMA (médicaments achetés effectivement consommés).

Lorsque nous reprenons les prévalences d'exposition rapportées dans les études observationnelles, elles dépendent bien sûr de la définition de l'exposition et de la durée de suivi et sont très hétérogènes. Concernant les études basées sur des questionnaires et rapportant une consommation « vie entière », la prévalence d'exposition se situe pour l'aspirine aux environs de 50 % [143], [180] ; elle tombait entre 10 et 14 % lorsque la définition de l'exposition était restreinte (plus de deux mois ou plus de deux semaines par mois) [178], [247], comme dans l'étude EPICAP. Quant aux AINS usuels, la prévalence d'exposition variait entre 8 et 54 % en fonction de la définition retenue. Les prévalences rapportées dans les études à partir des données des bases médico-administratives étaient globalement plus élevées et aussi très hétérogènes variant entre 8 à 49 % pour l'aspirine et entre 46 à 71 % pour les AINS usuels [131], [136], [142] sur des périodes allant de 7 à 24 ans.

1.2. D'un point de vue des associations entre consommation d'AINS et survenue de cancer de la prostate

Dans l'étude EGB, une augmentation du risque de cancer de la prostate était observée parmi les consommateurs d'AINS mais celle-ci disparaissait avec un temps de latence de 6 ans. Dans l'étude EPICAP, une association négative entre la consommation d'AINS et le cancer de la prostate était clairement observée. Ces résultats illustrent les résultats contradictoires rapportés dans la littérature. A des fins de comparabilité, nous avons effectué des analyses additionnelles en restreignant la cohorte d'étude pour le cancer de la prostate issue de l'EGB aux moins de 75 ans à l'instar de la population d'EPICAP et les résultats n'étaient pas modifiés (Annexe H). Lorsque nous avons comparé les résultats des études observationnelles publiées dans le cancer de la prostate et la consommation d'AINS, nous avons retrouvé un déséquilibre entre les résultats obtenus dans les études utilisant des bases de données médico-administratives et celles utilisant des données issues de questionnaires. En effet, sur les six études retrouvant une augmentation de risque entre AINS et cancer de la prostate, cinq portaient sur des données issues de bases médico-administratives [133]–[136], [144]. Les autres études menées à partir de questionnaire retrouvaient une absence d'association ou une association négative mais rarement une association positive. Ainsi, les résultats des études de pharmaco-épidémiologie basées sur des BDMA sont à interpréter avec prudence, d'autant plus qu'un biais de classement se surajoute dans la définition de l'évènement lié aux algorithmes de sélection des cas incidents, non négligeable pour le cancer de la prostate. Pour alimenter ce propos, nous allons dans le prochain paragraphe faire un point sur les forces et les limites des BDMA par rapport aux questionnaires.

1.3. Forces et limites des bases de données médico-administratives et des questionnaires en pharmaco-épidémiologie

Le Tableau 32 résume les différentes forces et limites des deux bases de données.

Les bases de données médico-administratives offrent une puissance importante grâce aux effectifs souvent plus conséquents que dans les études à partir de questionnaires dont les données sont souvent fastidieuses et longues à recueillir. Elles ont l'avantage d'être la plupart du temps nationales et non régionales ou départementales. Concernant la fiabilité du recueil,

celui-ci est souvent très bon et dans le cas des bases de données de l'Assurance Maladie, il fait d'ailleurs l'objet de vérifications régulières. En revanche, ce sont souvent des bases relativement complexes à analyser et elles nécessitent une formation spécifique. Elles s'affranchissent du biais de mémorisation qui peut être un problème notamment lorsqu'une association positive est mise en évidence dans une étude à base de questionnaires. D'un autre côté, les questionnaires reflètent une consommation souvent chronique et « vie entière » d'un point de vue biologique lorsqu'on s'intéresse à une éventuelle chimioprévention, les individus ayant tendance à ne pas se souvenir ou à considérer comme négligeable, une consommation occasionnelle ou intermittente.

Concernant les principaux biais des BDMA, le biais de classement est une limite et notamment en ce qui concerne l'exposition à des médicaments pouvant être pris au coup par coup comme les AINS. D'autre part, le recueil des délivrances est un enregistrement automatique mais il n'est pas pertinent sur la consommation des médicaments non prescrits et la proportion de ceux effectivement consommés n'est pas connue. Ceci est relativement gênant pour une étude d'association d'une pathologie. Il existe parallèlement souvent une durée d'exposition assez courte, contrairement aux recueils des questionnaires qui posent souvent la question sur l'exposition vie entière. De même, alors que les questionnaires posent la question des facteurs de confusion connus d'une pathologie, l'information est souvent manquante dans les BDMA ne permettant pas d'ajustement fin sur les facteurs de risques établis autre que l'âge. Ceci concerne les antécédents personnels de pathologie précancéreuse ou prédisposante (comme les MICI dans le cancer colorectal), les antécédents familiaux, les facteurs hormonaux et reproductifs pour le cancer du sein et l'origine ethnique pour le cancer de la prostate. Egalement, l'analyse anatomopathologique, preuve formelle du cancer, n'est souvent pas accessible dans les BDMA.

En pharmaco-épidémiologie, l'utilisation des BDMA peut trouver sa place lors de l'étude de médicaments utilisés de manière chronique pour une pathologie couverte à 100 % par exemple les antidiabétiques oraux. La consommation d'AINS et notamment usuels, qui peuvent se prendre en cas de symptômes douloureux par exemple, de manière occasionnelle et non prescrite, est mal appréhendée par cette base et ceci est probablement une partie de l'explication des résultats.

Tableau 32. Forces et limites des différentes bases de données en fonction de leur mode d'obtention.

Forces / Limites	BDMA (EGB)	Questionnaires (EPICAP)
Effectifs	+	-
Population	Nationale	Départementale
Facilité de mise en oeuvre	+	-
Facilité d'exploitation à des fins de recherche	-	+
Biais de classement de l'exposition	Médicament uniquement prescrit Consommation chronique et occasionnelle difficile à distinguer Médicament réellement consommé ?	Reflet de la consommation chronique plus qu'occasionnelle
Biais de mémorisation	-	+
Biais de classement de l'évènement	Pas de retour au dossier, cas incidents soumis à un algorithme, date d'incidence imprécise	Vérification des cas
Biais de détection	+ Latence	+
Biais de confusion	Accès aux coprescriptions	Accès aux facteurs de confusion anthropométriques, familiaux, de mode de vie
Biais d'indication	Pas d'accès ou indirect à l'indication du traitement	Accès à l'indication de traitement
Période d'exposition	Souvent plus courte (5-10 ans)	Consommation vie entière

2. SYNTHÈSE ET CONCLUSION EN TERMES DE SANTÉ PUBLIQUE

Bien qu'identifiée depuis plusieurs décennies, l'utilisation possible à des fins thérapeutiques de l'activité anti-tumorale des AINS est encore largement discutée. Grâce aux données épidémiologiques de plus en plus nombreuses concernant le cancer colorectal, le US Preventive Services Task Force a, en avril 2017, recommandé la prescription d'aspirine en prévention primaire du cancer colorectal chez des personnes âgées de 50 à 69 ans présentant un risque cardiovasculaire de 10 % et plus à 10 ans [248]. C'est la première fois que la prescription des AINS est recommandée pour la prévention du cancer. La balance bénéfice/risque de la prescription des AINS en prévention du cancer doit se faire de manière individuelle, en prenant en compte les patients à plus haut risque que les autres (génétique, obésité, infection chronique, ethnie), ou bien parce qu'ils présentent des variants génétiques associés à une meilleure réponse à ces traitements. C'est là tout l'enjeu de la médecine du futur qui se veut de plus en plus personnalisée.

Même si les données observationnelles ont leur lot de limites et de biais que nous avons énumérés dans les chapitres précédents, ce travail de thèse nous apporte quelques pistes de réflexions concernant l'efficacité des AINS dans la prévention du cancer de la prostate parmi les patients avec un antécédent personnel de prostatite. Nous avons montré également que cette association négative était observée pour tous les types d'AINS mais avec une spécificité plus importante pour les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, ce qui va dans les sens de la plupart des données expérimentales retrouvant une action du blocage de COX-2 sur la carcinogénèse [110], [111].

Une piste de réflexion sur un autre sous-groupe de patients pouvant bénéficier d'une chimioprévention par AINS serait constitué des patients ayant déjà eu un cancer, en prévention secondaire, avec amélioration de la survie spécifique. Ceci a été étudié en post opératoire du cancer colorectal avec la consommation d'aspirine qui serait associée à une meilleure survie spécifique [114], [249]–[253]. Également, ces données étaient confirmées dans deux études observationnelles et une méta-analyse après traitement du cancer du sein [254]–[256]. Concernant le cancer de la prostate, la consommation quotidienne d'aspirine serait aussi associée à une baisse de la mortalité spécifique liée au cancer de la prostate sans effet dose retrouvé [257], [258]. Il n'y a pour le moment pas de recommandation des autorités de santé publique françaises sur l'utilisation des AINS à des fins de prévention primaire ou secondaire. Néanmoins, un essai de phase III multicentrique contrôlé randomisé comparant la

consommation d'aspirine à 100 mg, 300 mg ou du placebo pour au moins cinq ans après un traitement curatif d'un cancer du sein, colorectal, oesogastrique ou prostatique est actuellement en cours [259].

3. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

L'utilisation des données issues de bases médico-administratives à des fins de recherche (notamment pharmaco-épidémiologique) séduit de plus en plus les chercheurs par l'exhaustivité des données qu'elle comporte, la relative rapidité de mise à disposition des données, et souvent, le grand nombre de personnes qu'elles incluent à une échelle nationale. En revanche, nous avons vu les limites de ces bases et notamment les biais possibles qu'elles peuvent induire. En effet, une revue récente a recensé les principaux biais qui peuvent affecter la recherche en pharmaco-épidémiologie et les avancées méthodologiques pour les minimiser [260]. Pour pallier ces biais, une nouvelle approche méthodologique consiste à constituer une cohorte de nouveaux consommateurs d'un traitement, et des patients ayant reçu dans le même temps un autre traitement alternatif pour simuler un essai contrôlé-randomisé. Cette méthodologie restreint l'étude à des individus ayant tous une indication de prendre ces traitements et le fait que le début de ces traitements soit identique permet de respecter une temporalité correcte pour la mesure de l'exposition. Cette méthode est connue comme « l'active comparator, new user » design (ACNU). Un prolongement de notre travail pourrait être d'appliquer cette approche méthodologique à la base de données de l'Assurance Maladie dans l'étude du rôle des AINS dans nos cancers d'intérêt.

Concernant l'effet des AINS sur le développement des cancers, notre travail apporte une pierre à l'édifice, mais un énorme et passionnant travail d'identification et d'étude spécifique de cette action dans différents sous-groupes de patients préalablement identifiés pourrait être mené. L'étude des interactions gène-environnement pourrait être une piste intéressante, quelques études se sont intéressées aux interactions entre les single-nucleotide polymorphisms (SNPs) de la COX-2 et la consommation d'AINS dans la survenue du cancer de la prostate [261]–[263], du sein [188], [264], et colorectal [192], [265], avec, pour certaines d'entre elles, une modification de l'effet des AINS sur le risque de cancer en fonction des polymorphismes de la COX-2. Une autre perspective de recherche concerne la combinaison des AINS avec les traitements de chimiothérapie ou d'hormonothérapie validés dans les différentes indications pour améliorer le contrôle tumoral et donc la survie globale du patient. Plusieurs voies

moléculaires semblent prometteuses, et notamment l'inhibition de la COX-2 et l'augmentation de l'efficacité de traitements anti-angiogéniques [266]. Certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 paraissant également inverser la résistance à l'hormonothérapie dans le cancer du sein [267] et même de la prostate [268].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, "Global cancer statistics, 2012," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 65, no. 2, pp. 87–108, Mar. 2015.
- [2] P. Grosclaude *et al.*, "[Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]," *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.*, vol. 25, no. 9, pp. 536–542, Jul. 2015.
- [3] D. G. Bostwick *et al.*, "Human prostate cancer risk factors," *Cancer*, vol. 101, no. S10, pp. 2371–2490, 2004.
- [4] J. L. Stanford and E. A. Ostrander, "Familial prostate cancer," *Epidemiol. Rev.*, vol. 23, no. 1, pp. 19–23, 2001.
- [5] L. E. Johns and R. S. Houlston, "A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, no. 10, pp. 2992–3003, Oct. 2001.
- [6] M. Kiciński, J. Vangronsveld, and T. S. Nawrot, "An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis," *PloS One*, vol. 6, no. 10, p. e27130, 2011.
- [7] R. B. Hayes *et al.*, "Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer," *Int. J. Cancer*, vol. 60, no. 3, pp. 361–364, Jan. 1995.
- [8] B. S. Carter, T. H. Beaty, G. D. Steinberg, B. Childs, and P. C. Walsh, "Mendelian inheritance of familial prostate cancer," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, no. 8, pp. 3367–3371, Apr. 1992.
- [9] O. Cussenot, A. Valeri, P. Berthon, G. Fournier, and P. Mangin, "Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer," *Urol. Int.*, vol. 60 Suppl 2, p. 30–34; discussion 35, 1998.
- [10] "Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux - 2016_39-40_6.pdf."
- [11] C. E. DeSantis *et al.*, "Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 66, no. 4, pp. 290–308, Jul. 2016.
- [12] A. L. Jones and F. Chinegwundoh, "Update on prostate cancer in black men within the UK," *Ecancermedicalscience*, vol. 8, p. 455, 2014.
- [13] S. Wen, H.-C. Chang, J. Tian, Z. Shang, Y. Niu, and C. Chang, "Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer," *Am. J. Pathol.*, vol. 185, no. 2, pp. 293–301, Feb. 2015.
- [14] Y. Liu *et al.*, "Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis," *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 5, pp. 1029–1044, Nov. 2011.
- [15] D. Mandair, R. E. Rossi, M. Pericleous, T. Whyand, and M. E. Caplin, "Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review," *Nutr. Metab.*, vol. 11, p. 30, 2014.
- [16] R. F. de Menezes, A. Bergmann, and L. C. S. Thuler, "Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review," *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, vol. 14, no. 9, pp. 4965–4972, 2013.
- [17] J. Bryere *et al.*, "Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French Cancer Registries Network study," *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP*, Nov. 2016.
- [18] K. Straif *et al.*, "Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting," *Lancet Oncol.*, vol. 8, no. 12, pp. 1065–1066, Dec. 2007.
- [19] A.-M. Lewis-Mikhael, A. Bueno-Cavanillas, T. Ofir Guiron, R. Olmedo-Requena, M. Delgado-Rodríguez, and J. J. Jiménez-Moleón, "Occupational exposure to pesticides and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis," *Occup. Environ. Med.*, vol. 73, no. 2, pp. 134–144, Feb. 2016.
- [20] L. Multigner *et al.*, "Chlordecone exposure and risk of prostate cancer," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 21, pp. 3457–3462, Jul. 2010.

- [21] D. Belpomme, P. Irigaray, M. Ossondo, D. Vacque, and M. Martin, "Prostate cancer as an environmental disease: an ecological study in the French Caribbean islands, Martinique and Guadeloupe," *Int. J. Oncol.*, vol. 34, no. 4, pp. 1037–1044, Apr. 2009.
- [22] J. Xu *et al.*, "Linkage of prostate cancer susceptibility loci to chromosome 1," *Hum. Genet.*, vol. 108, no. 4, pp. 335–345, Apr. 2001.
- [23] G. Cancel-Tassin *et al.*, "PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe," *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, vol. 9, no. 2, pp. 135–142, Feb. 2001.
- [24] P. Lichtenstein *et al.*, "Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland," *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 2, pp. 78–85, Jul. 2000.
- [25] O. Cussenot and G. Cancel-Tassin, "[Genetic susceptibility to prostate cancer]," *Med. Sci. MS*, vol. 20, no. 5, pp. 562–568, May 2004.
- [26] J. Sun, A. Turner, J. Xu, H. Grönberg, and W. Isaacs, "Genetic variability in inflammation pathways and prostate cancer risk," *Urol. Oncol.*, vol. 25, no. 3, pp. 250–259, Jun. 2007.
- [27] J. Chen, X.-M. Ying, X.-M. Huang, P. Huang, and S.-C. Yan, "Association between polymorphisms in selected inflammatory response genes and the risk of prostate cancer," *OncoTargets Ther.*, vol. 9, pp. 223–229, 2016.
- [28] F. Binder-Foucard *et al.*, "Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors," *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 62, no. 2, pp. 95–108, Apr. 2014.
- [29] L. C. Hartmann *et al.*, "Benign breast disease and the risk of breast cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 3, pp. 229–237, Jul. 2005.
- [30] J. L. Kelsey, M. D. Gammon, and E. M. John, "Reproductive factors and breast cancer," *Epidemiol. Rev.*, vol. 15, no. 1, pp. 36–47, 1993.
- [31] F. Clavel-Chapelon and E3N Group, "Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women," *Cancer Causes Control CCC*, vol. 13, no. 9, pp. 831–838, Nov. 2002.
- [32] L. A. Brinton, C. Schairer, R. N. Hoover, and J. F. Fraumeni, "Menstrual factors and risk of breast cancer," *Cancer Invest.*, vol. 6, no. 3, pp. 245–254, 1988.
- [33] Y. Grosse *et al.*, "A review of human carcinogens--Part A: pharmaceuticals," *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 13–14, Jan. 2009.
- [34] A. Fournier, S. Mesrine, M.-C. Boutron-Ruault, and F. Clavel-Chapelon, "Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks?," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 31, pp. 5138–5143, Nov. 2009.
- [35] A. Fabre *et al.*, "Oral progestagens before menopause and breast cancer risk," *Br. J. Cancer*, vol. 96, no. 5, pp. 841–844, Mar. 2007.
- [36] E. Cordina-Duverger *et al.*, "Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France," *PloS One*, vol. 8, no. 11, p. e78016, 2013.
- [37] G. Ursin, M. P. Longnecker, R. W. Haile, and S. Greenland, "A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer," *Epidemiol. Camb. Mass*, vol. 6, no. 2, pp. 137–141, Mar. 1995.
- [38] A. Bergström, P. Pisani, V. Tenet, A. Wolk, and H. O. Adami, "Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe," *Int. J. Cancer*, vol. 91, no. 3, pp. 421–430, Feb. 2001.
- [39] B. S. Connolly, C. Barnett, K. N. Vogt, T. Li, J. Stone, and N. F. Boyd, "A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer," *Nutr. Cancer*, vol. 44, no. 2, pp. 127–138, 2002.
- [40] N. Hamajima *et al.*, "Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease," *Br. J. Cancer*, vol. 87, no. 11, pp. 1234–1245, Nov. 2002.
- [41] S. Gandini, H. Merzenich, C. Robertson, and P. Boyle, "Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients," *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 36, no. 5, pp. 636–646, Mar. 2000.

- [42] A. C. M. Thiébaud *et al.*, “Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, no. 6, pp. 451–462, Mar. 2007.
- [43] M. D. Holmes and W. C. Willett, “Does diet affect breast cancer risk?,” *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 6, no. 4, pp. 170–178, 2004.
- [44] M. Lajous, M.-C. Boutron-Ruault, A. Fabre, F. Clavel-Chapelon, and I. Romieu, “Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, no. 5, pp. 1384–1391, May 2008.
- [45] S. P. Megdal, C. H. Kroenke, F. Laden, E. Pukkala, and E. S. Schernhammer, “Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 41, no. 13, pp. 2023–2032, Sep. 2005.
- [46] J. Hansen and R. G. Stevens, “Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems,” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 48, no. 11, pp. 1722–1729, Jul. 2012.
- [47] B. A. Cohn, M. S. Wolff, P. M. Cirillo, and R. I. Sholtz, “DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 115, no. 10, pp. 1406–1414, Oct. 2007.
- [48] M. Warner *et al.*, “Serum dioxin concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women’s Health Study,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 110, no. 7, pp. 625–628, Jul. 2002.
- [49] U. Manuwald, M. Velasco Garrido, J. Berger, A. Manz, and X. Baur, “Mortality study of chemical workers exposed to dioxins: follow-up 23 years after chemical plant closure,” *Occup. Environ. Med.*, vol. 69, no. 9, pp. 636–642, Sep. 2012.
- [50] L. López-Carrillo *et al.*, “Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico,” *Environ. Health Perspect.*, vol. 118, no. 4, pp. 539–544, Apr. 2010.
- [51] D. Cunningham *et al.*, “Colorectal cancer,” *Lancet*, vol. 375, no. 9719, pp. 1030–1047, Mar. 2010.
- [52] L. Bedenne, J. Faivre, M. C. Boutron, F. Piard, J. M. Cauvin, and P. Hillon, “Adenoma–carcinoma sequence or ‘de novo’ carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers,” *Cancer*, vol. 69, no. 4, pp. 883–888, Feb. 1992.
- [53] C. Michiels, M. C. Boutron, N. Chatelain, V. Quipourt, P. Roy, and J. Faivre, “[Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma of Dukes stage B. Study of a series of population],” *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 18, no. 5, pp. 456–461, 1994.
- [54] W. S. Atkin, B. C. Morson, and J. Cuzick, “Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 326, no. 10, pp. 658–662, Mar. 1992.
- [55] J. Faivre, M. C. Boutron, P. Senesse, C. Couillaud, C. Belighiti, and B. Meny, “Environmental and familial risk factors in relation to the colorectal adenoma–carcinoma sequence: results of a case-control study in Burgundy (France),” *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP*, vol. 6, no. 2, pp. 127–131, Apr. 1997.
- [56] S. J. Stryker, B. G. Wolff, C. E. Culp, S. D. Libbe, D. M. Ilstrup, and R. L. MacCarty, “Natural history of untreated colonic polyps,” *Gastroenterology*, vol. 93, no. 5, pp. 1009–1013, Nov. 1987.
- [57] A. Ekblom, C. Helmick, M. Zack, and H. O. Adami, “Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 323, no. 18, pp. 1228–1233, Nov. 1990.
- [58] C. D. Gillen, H. A. Andrews, P. Prior, and R. N. Allan, “Crohn’s disease and colorectal cancer,” *Gut*, vol. 35, no. 5, pp. 651–655, May 1994.
- [59] D. S. M. Chan *et al.*, “Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies,” *PloS One*, vol. 6, no. 6, p. e20456, 2011.
- [60] A. Koushik *et al.*, “Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, no. 19, pp. 1471–1483, Oct. 2007.
- [61] C. Carroll, K. Cooper, D. Papaioannou, D. Hind, H. Pilgrim, and P. Tappenden, “Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis,” *Clin. Ther.*, vol. 32, no. 5, pp. 789–803, May 2010.
- [62] R. Benamouzig and S. Chaussade, “Calcium supplementation for preventing colorectal cancer: where do we stand?,” *Lancet*, vol. 364, no. 9441, pp. 1197–1199, Oct. 2004.
- [63] J. C. Figueiredo *et al.*, “Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials,” *Int. J. Cancer J. Int. Cancer*, vol. 129, no. 1, pp. 192–203, Jul. 2011.

- [64] H. Yuhara, C. Steinmaus, S. E. Cohen, D. A. Corley, Y. Tei, and P. A. Buffler, "Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, no. 11, p. 1911–1921; quiz 1922, Nov. 2011.
- [65] A. G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R. F. Heller, and M. Zwahlen, "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies," *Lancet*, vol. 371, no. 9612, pp. 569–578, Feb. 2008.
- [66] T. Boyle, T. Keegel, F. Bull, J. Heyworth, and L. Fritschi, "Physical Activity and Risks of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 104, no. 20, pp. 1548–1561, Oct. 2012.
- [67] V. Fedirko *et al.*, "Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO*, vol. 22, no. 9, pp. 1958–1972, Sep. 2011.
- [68] E. Botteri, S. Iodice, V. Bagnardi, S. Raimondi, A. B. Lowenfels, and P. Maisonneuve, "Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 300, no. 23, pp. 2765–2778, Dec. 2008.
- [69] F. Balkwill and A. Mantovani, "Inflammation and cancer: back to Virchow?," *The Lancet*, vol. 357, no. 9255, pp. 539–545, Feb. 2001.
- [70] L. M. Coussens and Z. Werb, "Inflammation and cancer," *Nature*, vol. 420, no. 6917, pp. 860–867, Dec. 2002.
- [71] A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, and F. Balkwill, "Cancer-related inflammation," *Nature*, vol. 454, no. 7203, pp. 436–444, Jul. 2008.
- [72] D. Thapa and R. Ghosh, "Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 94, no. 2, pp. 53–62, Mar. 2015.
- [73] A. M. De Marzo *et al.*, "Inflammation in prostate carcinogenesis," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 7, no. 4, pp. 256–269, Apr. 2007.
- [74] A. M. De Marzo *et al.*, "Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment," *J. Cell. Biochem.*, vol. 91, no. 3, pp. 459–477, Feb. 2004.
- [75] E. A. Platz and A. M. De Marzo, "Epidemiology of inflammation and prostate cancer," *J. Urol.*, vol. 171, no. 2 Pt 2, pp. S36–40, Feb. 2004.
- [76] K. S. Sfanos, W. B. Isaacs, and A. M. De Marzo, "Infections and inflammation in prostate cancer," *Am. J. Clin. Exp. Urol.*, vol. 1, no. 1, pp. 3–11, Dec. 2013.
- [77] B. Gurel *et al.*, "Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial," *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 23, no. 5, pp. 847–856, May 2014.
- [78] N. M. Iyengar *et al.*, "Metabolic Obesity, Adipose Inflammation and Elevated Breast Aromatase in Women with Normal Body Mass Index," *Cancer Prev. Res. Phila. Pa.*, vol. 10, no. 4, pp. 235–243, Apr. 2017.
- [79] J. A. Eaden, K. R. Abrams, and J. F. Mayberry, "The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis," *Gut*, vol. 48, no. 4, pp. 526–535, Apr. 2001.
- [80] T. A. Ullman and S. H. Itzkowitz, "Intestinal inflammation and cancer," *Gastroenterology*, vol. 140, no. 6, pp. 1807–1816, May 2011.
- [81] S. H. Itzkowitz and X. Yio, "Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation," *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 287, no. 1, pp. G7–17, Jul. 2004.
- [82] M. J. Thun, S. J. Henley, and C. Patrono, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 94, no. 4, pp. 252–266, Feb. 2002.
- [83] J. Todoric, L. Antonucci, and M. Karin, "Targeting Inflammation in Cancer Prevention and Therapy," *Cancer Prev. Res. Phila. Pa.*, vol. 9, no. 12, pp. 895–905, Dec. 2016.
- [84] J. E. Elkahwaji, "The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer," *Res. Rep. Urol.*, vol. 5, pp. 1–10, Dec. 2012.
- [85] Y. Nakai and N. Nonomura, "Inflammation and prostate carcinogenesis," *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.*, vol. 20, no. 2, pp. 150–160, Feb. 2013.

- [86] S. Caini, S. Gandini, M. Dudas, V. Bremer, E. Severi, and A. Gherasim, "Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis," *Cancer Epidemiol.*, vol. 38, no. 4, pp. 329–338, Aug. 2014.
- [87] J. Jiang, J. Li, Z. Yunxia, H. Zhu, J. Liu, and C. Pumill, "The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis," *PloS One*, vol. 8, no. 12, p. e85179, 2013.
- [88] A. A. Khan *et al.*, "Colorectal cancer-inflammatory bowel disease nexus and felony of *Escherichia coli*," *Life Sci.*, vol. 180, pp. 60–67, Jul. 2017.
- [89] M. Arnold *et al.*, "Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study," *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 1, pp. 36–46, Jan. 2015.
- [90] G. S. Hotamisligil, "Inflammation and metabolic disorders," *Nature*, vol. 444, no. 7121, pp. 860–867, Dec. 2006.
- [91] J. Font-Burgada, B. Sun, and M. Karin, "Obesity and Cancer: The Oil that Feeds the Flame," *Cell Metab.*, vol. 23, no. 1, pp. 48–62, Jan. 2016.
- [92] N. Zerrouk, A. Tomas, D. Benhammou, and J.-C. Chaumeil, "Nouvelles approches de la thérapeutique par les anti-inflammatoires non stéroïdiens," *Médecine Thérapeutique*, vol. 6, no. 5, pp. 384–92, Jun. 2000.
- [93] J.-Y. Jouzeau, M. Daouphars, A. Benani, and P. Netter, "[Pharmacology and classification of cyclooxygenase inhibitors]," *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 28 Spec No 3, pp. C7-17, Apr. 2004.
- [94] P. Patrignani and C. Patrono, "Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs," *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1851, no. 4, pp. 422–432, Apr. 2015.
- [95] P. G. Conaghan, "A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity," *Rheumatol. Int.*, vol. 32, no. 6, pp. 1491–1502, Jun. 2012.
- [96] "Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, ansm." .
- [97] G. Singh, "Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System," *Am. J. Ther.*, vol. 7, no. 2, pp. 115–121, Mar. 2000.
- [98] J. D. Greenberg *et al.*, "The COX-2 inhibitor market withdrawals and prescribing patterns by rheumatologists in patients with gastrointestinal and cardiovascular risk," *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 27, no. 3, pp. 395–401, Jun. 2009.
- [99] D. Mukherjee, S. E. Nissen, and E. J. Topol, "Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors," *JAMA*, vol. 286, no. 8, pp. 954–959, Aug. 2001.
- [100] D. Mukherjee, "Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 63, no. 5, pp. 817–821, Mar. 2002.
- [101] S. X. Sun, K. Y. Lee, C. T. Bertram, and J. L. Goldstein, "Withdrawal of COX-2 selective inhibitors rofecoxib and valdecoxib: impact on NSAID and gastroprotective drug prescribing and utilization," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 23, no. 8, pp. 1859–1866, Aug. 2007.
- [102] E. T. Hawk and B. Levin, "Colorectal cancer prevention," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 2, pp. 378–391, Jan. 2005.
- [103] M. Pollard and P. H. Luckert, "Treatment of chemically-induced intestinal cancers with indomethacin," *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N.*, vol. 167, no. 2, pp. 161–164, Jun. 1981.
- [104] B. S. Reddy, H. Maruyama, and G. Kelloff, "Dose-related inhibition of colon carcinogenesis by dietary piroxicam, a nonsteroidal antiinflammatory drug, during different stages of rat colon tumor development," *Cancer Res.*, vol. 47, no. 20, pp. 5340–5346, Oct. 1987.
- [105] M. Pollard, P. H. Luckert, and M. A. Schmidt, "The suppressive effect of piroxicam on autochthonous intestinal tumors in the rat," *Cancer Lett.*, vol. 21, no. 1, pp. 57–61, Nov. 1983.
- [106] M. Moorghen, P. Ince, K. J. Finney, J. P. Sunter, D. R. Appleton, and A. J. Watson, "A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice," *J. Pathol.*, vol. 156, no. 4, pp. 341–347, Dec. 1988.
- [107] C. J. Barnes and M. Lee, "Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in the adenomatous polyposis coli Min mouse model with aspirin," *Gastroenterology*, vol. 114, no. 5, pp. 873–877, May 1998.
- [108] P. J. Pasricha *et al.*, "The effects of sulindac on colorectal proliferation and apoptosis in familial adenomatous polyposis," *Gastroenterology*, vol. 109, no. 3, pp. 994–998, Sep. 1995.

- [109] J. Rigau, J. M. Piqué, E. Rubio, R. Planas, J. M. Tarrech, and J. M. Bordas, "Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis," *Ann. Intern. Med.*, vol. 115, no. 12, pp. 952–954, Dec. 1991.
- [110] A. Bennett, A. Civier, C. N. Hensby, P. B. Melhuish, and I. F. Stamford, "Measurement of arachidonate and its metabolites extracted from human normal and malignant gastrointestinal tissues," *Gut*, vol. 28, no. 3, pp. 315–318, Mar. 1987.
- [111] B. Rigas, I. S. Goldman, and L. Levine, "Altered eicosanoid levels in human colon cancer," *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 122, no. 5, pp. 518–523, Nov. 1993.
- [112] A. J. Dannenberg, S. M. Lippman, J. R. Mann, K. Subbaramaiah, and R. N. DuBois, "Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: pharmacologic targets for chemoprevention," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 2, pp. 254–266, Jan. 2005.
- [113] S. Gupta, M. Srivastava, N. Ahmad, D. G. Bostwick, and H. Mukhtar, "Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma," *The Prostate*, vol. 42, no. 1, pp. 73–78, Jan. 2000.
- [114] A. T. Chan, S. Ogino, and C. S. Fuchs, "Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 302, no. 6, pp. 649–658, Aug. 2009.
- [115] A. T. Chan, S. Ogino, and C. S. Fuchs, "Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2," *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 21, pp. 2131–2142, May 2007.
- [116] M. Tsujii, S. Kawano, and R. N. DuBois, "Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 94, no. 7, pp. 3336–3340, Apr. 1997.
- [117] K. M. Sheehan *et al.*, "The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 282, no. 13, pp. 1254–1257, Oct. 1999.
- [118] G. G. Sheng *et al.*, "A selective cyclooxygenase 2 inhibitor suppresses the growth of H-ras-transformed rat intestinal epithelial cells," *Gastroenterology*, vol. 113, no. 6, pp. 1883–1891, Dec. 1997.
- [119] D. J. Elder, D. E. Halton, A. Hague, and C. Paraskeva, "Induction of apoptotic cell death in human colorectal carcinoma cell lines by a cyclooxygenase-2 (COX-2)-selective nonsteroidal anti-inflammatory drug: independence from COX-2 protein expression," *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 3, no. 10, pp. 1679–1683, Oct. 1997.
- [120] H. Clevers, "Colon cancer—understanding how NSAIDs work," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 7, pp. 761–763, Feb. 2006.
- [121] M. D. Castellone, H. Teramoto, B. O. Williams, K. M. Druey, and J. S. Gutkind, "Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis," *Science*, vol. 310, no. 5753, pp. 1504–1510, Dec. 2005.
- [122] M. D. Castellone, H. Teramoto, and J. S. Gutkind, "Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: the beta-catenin connection," *Cancer Res.*, vol. 66, no. 23, pp. 11085–11088, Dec. 2006.
- [123] C. J. Torrance *et al.*, "Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia," *Nat. Med.*, vol. 6, no. 9, pp. 1024–1028, Sep. 2000.
- [124] R. B. Roberts *et al.*, "Importance of epidermal growth factor receptor signaling in establishment of adenomas and maintenance of carcinomas during intestinal tumorigenesis," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 3, pp. 1521–1526, Feb. 2002.
- [125] R. Pai, B. Soreghan, I. L. Szabo, M. Pavelka, D. Baatar, and A. S. Tarnawski, "Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy," *Nat. Med.*, vol. 8, no. 3, pp. 289–293, Mar. 2002.
- [126] J. Shao, S. B. Lee, H. Guo, B. M. Evers, and H. Sheng, "Prostaglandin E2 stimulates the growth of colon cancer cells via induction of amphiregulin," *Cancer Res.*, vol. 63, no. 17, pp. 5218–5223, Sep. 2003.
- [127] E. J. Jacobs *et al.*, "A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, no. 13, pp. 975–980, Jul. 2005.
- [128] F. Lapi *et al.*, "Risk of prostate cancer in low-dose aspirin users: A retrospective cohort study," *Int. J. Cancer*, vol. 139, no. 1, pp. 205–211, Jul. 2016.

- [129] E. A. Platz *et al.*, “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging,” *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 14, no. 2, pp. 390–396, Feb. 2005.
- [130] K. Dasgupta, D. Di Cesar, J. Ghosn, R. Rajan, S. Mahmud, and E. Rahme, “Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer occurrence,” *Cancer J. Sudbury Mass*, vol. 12, no. 2, pp. 130–135, Apr. 2006.
- [131] S. M. Mahmud *et al.*, “Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Prostate Cancer Risk: A Population-Based Nested Case-Control Study,” *PLoS ONE*, vol. 6, no. 1, p. e16412, Jan. 2011.
- [132] M. K. Downer *et al.*, “Regular Aspirin Use and the Risk of Lethal Prostate Cancer in the Physicians’ Health Study,” *Eur. Urol.*, Feb. 2017.
- [133] L. A. García Rodríguez and A. González-Pérez, “Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer,” *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 13, no. 4, pp. 649–653, Apr. 2004.
- [134] C. Skriver *et al.*, “Low-dose aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer risk: a nationwide study,” *Cancer Causes Control CCC*, vol. 27, no. 9, pp. 1067–1079, Sep. 2016.
- [135] T. Veitonmäki, T. L. J. Tammela, A. Auvinen, and T. J. Murtola, “Use of aspirin, but not other non-steroidal anti-inflammatory drugs is associated with decreased prostate cancer risk at the population level,” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 49, no. 4, pp. 938–945, Mar. 2013.
- [136] T. Veitonmäki *et al.*, “Prostate cancer risk and nonsteroidal antiinflammatory drug use in the Finnish prostate cancer screening trial,” *Br. J. Cancer*, vol. 111, no. 7, pp. 1421–1431, Sep. 2014.
- [137] T. M. Brasky, C. M. Velicer, A. R. Kristal, U. Peters, J. D. Potter, and E. White, “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort,” *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 19, no. 12, pp. 3185–3188, Dec. 2010.
- [138] F. M. Shebl *et al.*, “Aspirin but not ibuprofen use is associated with reduced risk of prostate cancer: a PLCO study,” *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 1, pp. 207–214, Jun. 2012.
- [139] A. C. Vidal, L. E. Howard, D. M. Moreira, R. Castro-Santamaria, G. L. Andriole, and S. J. Freedland, “Aspirin, NSAIDs, and risk of prostate cancer: results from the REDUCE study,” *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 21, no. 4, pp. 756–762, Feb. 2015.
- [140] R. E. Harris, J. Beebe-Donk, and G. A. Alshafie, “Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies,” *Subcell. Biochem.*, vol. 42, pp. 193–212, 2007.
- [141] A. S. Murad *et al.*, “Associations of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug and paracetamol use with PSA-detected prostate cancer: findings from a large, population-based, case-control study (the ProtecT study),” *Int. J. Cancer*, vol. 128, no. 6, pp. 1442–1448, Mar. 2011.
- [142] L. Perron, I. Bairati, L. Moore, and F. Meyer, “Dosage, duration and timing of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of prostate cancer,” *Int. J. Cancer*, vol. 106, no. 3, pp. 409–415, Sep. 2003.
- [143] C. A. Salinas *et al.*, “Use of Aspirin and Other Nonsteroidal Antiinflammatory Medications in Relation to Prostate Cancer Risk,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 172, no. 5, pp. 578–590, Jan. 2010.
- [144] Y. Vinogradova, C. Coupland, and J. Hippisley-Cox, “Exposure to cyclooxygenase-2 inhibitors and risk of cancer: nested case-control studies,” *Br. J. Cancer*, vol. 105, no. 3, pp. 452–459, Jul. 2011.
- [145] S. M. Mahmud, E. L. Franco, and A. G. Aprikian, “Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis,” *Int. J. Cancer J. Int. Cancer*, vol. 127, no. 7, pp. 1680–1691, Oct. 2010.
- [146] X. Wang *et al.*, “Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and prostate cancer risk,” *World J. Surg. Oncol.*, vol. 12, p. 304, 2014.
- [147] T.-B. Huang *et al.*, “Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies,” *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 46, no. 9, pp. 1715–1728, Sep. 2014.
- [148] Y. Liu *et al.*, “Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis,” *BMC Med.*, vol. 12, p. 55, 2014.

- [149] C. Bosetti, V. Rosato, S. Gallus, J. Cuzick, and C. La Vecchia, "Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 23, no. 6, pp. 1403–1415, Jun. 2012.
- [150] S. Jafari, M. Etminan, and K. Afshar, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis," *Can. Urol. Assoc. J. J. Assoc. Urol. Can.*, vol. 3, no. 4, pp. 323–330, Aug. 2009.
- [151] A. E. Norrish, R. T. Jackson, and C. U. McRae, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression," *Int. J. Cancer*, vol. 77, no. 4, pp. 511–515, Aug. 1998.
- [152] C. Bosetti, R. Talamini, E. Negri, S. Franceschi, M. Montella, and C. La Vecchia, "Aspirin and the risk of prostate cancer," *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP*, vol. 15, no. 1, pp. 43–45, Feb. 2006.
- [153] L. A. Habel, W. Zhao, and J. L. Stanford, "Daily aspirin use and prostate cancer risk in a large, multiracial cohort in the US," *Cancer Causes Control CCC*, vol. 13, no. 5, pp. 427–434, Jun. 2002.
- [154] X. Liu, S. J. Plummer, N. L. Nock, G. Casey, and J. S. Witte, "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and decreased risk of advanced prostate cancer: modification by lymphotoxin alpha," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 164, no. 10, pp. 984–989, Nov. 2006.
- [155] P. K. Dhillon, S. A. Kenfield, M. J. Stampfer, and E. L. Giovannucci, "Long-term aspirin use and the risk of total, high-grade, regionally advanced and lethal prostate cancer in a prospective cohort of health professionals, 1988-2006," *Int. J. Cancer*, vol. 128, no. 10, pp. 2444–2452, May 2011.
- [156] R. J. Menezes, H. Swede, R. Niles, and K. B. Moysich, "Regular use of aspirin and prostate cancer risk (United States)," *Cancer Causes Control CCC*, vol. 17, no. 3, pp. 251–256, Apr. 2006.
- [157] R. E. Harris, S. Kasbari, and W. B. Farrar, "Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer," *Oncol. Rep.*, vol. 6, no. 1, pp. 71–73, Feb. 1999.
- [158] C. R. Sharpe, J. P. Collet, M. McNutt, E. Belzile, J. F. Boivin, and J. A. Hanley, "Nested case-control study of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on breast cancer risk and stage," *Br. J. Cancer*, vol. 83, no. 1, pp. 112–120, Jul. 2000.
- [159] A. Paganini-Hill, A. Chao, R. K. Ross, and B. E. Henderson, "Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly," *BMJ*, vol. 299, no. 6710, p. 1247, Nov. 1989.
- [160] D. M. Schreinemachers and R. B. Everson, "Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study," *Epidemiol. Camb. Mass*, vol. 5, no. 2, pp. 138–146, Mar. 1994.
- [161] S. Friis, H. T. Sørensen, J. K. McLaughlin, S. P. Johnsen, W. J. Blot, and J. H. Olsen, "A population-based cohort study of the risk of colorectal and other cancers among users of low-dose aspirin," *Br. J. Cancer*, vol. 88, no. 5, p. 684, Mar. 2003.
- [162] R. E. Harris *et al.*, "Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative," *Cancer Res.*, vol. 63, no. 18, pp. 6096–6101, Sep. 2003.
- [163] H. T. Sørensen *et al.*, "Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study," *Br. J. Cancer*, vol. 88, no. 11, p. 1687, Jun. 2003.
- [164] L. D. Ratnasinghe, B. I. Graubard, L. Kahle, J. A. Tangrea, P. R. Taylor, and E. Hawk, "Aspirin use and mortality from cancer in a prospective cohort study," *Anticancer Res.*, vol. 24, no. 5B, pp. 3177–3184, Oct. 2004.
- [165] L. A. G. Rodríguez and A. González-Pérez, "Risk of breast cancer among users of aspirin and other anti-inflammatory drugs," *Br. J. Cancer*, vol. 91, no. 3, p. 525, Jul. 2004.
- [166] J. K. Gill, G. Maskarinec, L. R. Wilkens, M. C. Pike, B. E. Henderson, and L. N. Kolonel, "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast cancer risk: the multiethnic cohort," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 166, no. 10, pp. 1150–1158, Nov. 2007.
- [167] S. Friis *et al.*, "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk: a Danish cohort study," *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP*, vol. 17, no. 2, pp. 88–96, Apr. 2008.
- [168] A. Ready, C. M. Velicer, A. McTiernan, and E. White, "NSAID use and breast cancer risk in the VITAL cohort," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 109, no. 3, pp. 533–543, Jun. 2008.

- [169] E. Rahme, J. Ghosn, K. Dasgupta, R. Rajan, and M. Hudson, "Association between frequent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer," *BMC Cancer*, vol. 5, p. 159, Dec. 2005.
- [170] R. E. Harris, K. Namboodiri, S. D. Stellman, and E. L. Wynder, "Breast cancer and NSAID use: heterogeneity of effect in a case-control study," *Prev. Med.*, vol. 24, no. 2, pp. 119–120, Mar. 1995.
- [171] R. Harris, K. Namboodiri, and W. Farrar, "Epidemiologic-study of nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast-cancer," *Oncol. Rep.*, vol. 2, no. 4, pp. 591–592, Jul. 1995.
- [172] R. E. Harris, K. K. Namboodiri, and W. B. Farrar, "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast cancer," *Epidemiol. Camb. Mass*, vol. 7, no. 2, pp. 203–205, Mar. 1996.
- [173] P. F. Coogan *et al.*, "The relationship of nonsteroidal anti-inflammatory drug use to the risk of breast cancer," *Prev. Med.*, vol. 29, no. 2, pp. 72–76, Aug. 1999.
- [174] M. Cotterchio, N. Kreiger, M. Sloan, and A. Steingart, "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk," *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 10, no. 11, pp. 1213–1217, Nov. 2001.
- [175] P. G. Moorman, J. M. Grubber, R. C. Millikan, and B. Newman, "Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and invasive breast cancer and carcinoma in situ of the breast," *Cancer Causes Control CCC*, vol. 14, no. 10, pp. 915–922, Dec. 2003.
- [176] M. B. Terry *et al.*, "Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk," *JAMA*, vol. 291, no. 20, pp. 2433–2440, May 2004.
- [177] H. Swede, A. L. Mirand, R. J. Menezes, and K. B. Moysich, "Association of regular aspirin use and breast cancer risk," *Oncology*, vol. 68, no. 1, pp. 40–47, 2005.
- [178] V. A. Kirsh, N. Kreiger, M. Cotterchio, M. Sloan, and B. Theis, "Nonsteroidal antiinflammatory drug use and breast cancer risk: subgroup findings," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 166, no. 6, pp. 709–716, Sep. 2007.
- [179] V. Ashok, C. Dash, T. E. Rohan, J. M. Sprafka, and P. D. Terry, "Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk," *Breast Edinb. Scotl.*, vol. 20, no. 1, pp. 66–70, Feb. 2011.
- [180] T. M. Brasky *et al.*, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and breast cancer risk: differences by molecular subtype," *Cancer Causes Control CCC*, vol. 22, no. 7, pp. 965–975, Jul. 2011.
- [181] S.-M. Ou *et al.*, "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with cancer risk reduction in chronic dialysis patients," *Kidney Int.*, vol. 84, no. 1, pp. 198–205, Jul. 2013.
- [182] R. E. Harris, "Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung," *Inflammopharmacology*, vol. 17, no. 2, pp. 55–67, Apr. 2009.
- [183] D. P. Cronin-Fenton, L. Pedersen, T. L. Lash, S. Friis, J. A. Baron, and H. T. Sørensen, "Prescriptions for selective cyclooxygenase-2 inhibitors, non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, and risk of breast cancer in a population-based case-control study," *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 12, no. 2, p. R15, 2010.
- [184] K. M. Egan, M. J. Stampfer, E. Giovannucci, B. A. Rosner, and G. A. Colditz, "Prospective study of regular aspirin use and the risk of breast cancer," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 88, no. 14, pp. 988–993, Jul. 1996.
- [185] T. W. Johnson, K. E. Anderson, D. Lazovich, and A. R. Folsom, "Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with breast cancer," *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 11, no. 12, pp. 1586–1591, Dec. 2002.
- [186] E. J. Jacobs, M. J. Thun, E. B. Bain, C. Rodriguez, S. J. Henley, and E. E. Calle, "A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, no. 8, pp. 608–615, Apr. 2007.
- [187] S. F. Marshall *et al.*, "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk by stage and hormone receptor status," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, no. 11, pp. 805–812, Jun. 2005.
- [188] L. Gallicchio, K. Visvanathan, A. Burke, S. C. Hoffman, and K. J. Helzlsouer, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of developing breast cancer in a population-based prospective cohort study in Washington County, MD," *Int. J. Cancer*, vol. 121, no. 1, pp. 211–215, Jul. 2007.

- [189] E. J. Jacobs *et al.*, “Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer incidence in a large U.S. cohort,” *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 14, no. 1, pp. 261–264, Jan. 2005.
- [190] A. Bardia *et al.*, “Effect of aspirin and other NSAIDs on postmenopausal breast cancer incidence by hormone receptor status: results from a prospective cohort study,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 126, no. 1, pp. 149–155, Feb. 2011.
- [191] G. L. Gierach *et al.*, “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study,” *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 10, no. 2, p. R38, 2008.
- [192] C. Siemes, L. E. Visser, J. W. W. Coebergh, A. Hofman, A. G. Uitterlinden, and B. H. C. Stricker, “Protective effect of NSAIDs on cancer and influence of COX-2 C(-765G) genotype,” *Curr. Cancer Drug Targets*, vol. 8, no. 8, pp. 753–764, Dec. 2008.
- [193] A. H. Eliassen, W. Y. Chen, D. Spiegelman, W. C. Willett, D. J. Hunter, and S. E. Hankinson, “Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and risk of breast cancer among premenopausal women in the Nurses’ Health Study II,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 169, no. 2, p. 115–121; discussion 121, Jan. 2009.
- [194] A. Bardia *et al.*, “Personalizing Aspirin Use for Targeted Breast Cancer Chemoprevention in Postmenopausal Women,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 91, no. 1, pp. 71–80, Jan. 2016.
- [195] X. Zhang, S. A. Smith-Warner, L. C. Collins, B. Rosner, W. C. Willett, and S. E. Hankinson, “Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and postmenopausal breast cancer incidence,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 28, pp. 3468–3477, Oct. 2012.
- [196] N. R. Cook *et al.*, “Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women’s Health Study: a randomized controlled trial,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 294, no. 1, pp. 47–55, Jul. 2005.
- [197] L. Rosenberg, “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer,” *Prev. Med.*, vol. 24, no. 2, pp. 107–109, Mar. 1995.
- [198] A. I. Neugut *et al.*, “Association between coronary heart disease and cancers of the breast, prostate, and colon,” *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 7, no. 10, pp. 869–873, Oct. 1998.
- [199] M. J. Langman, K. K. Cheng, E. A. Gilman, and R. J. Lancashire, “Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database,” *BMJ*, vol. 320, no. 7250, pp. 1642–1646, Jun. 2000.
- [200] C. R. Meier, S. Schmitz, and H. Jick, “Association between acetaminophen or nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of developing ovarian, breast, or colon cancer,” *Pharmacotherapy*, vol. 22, no. 3, pp. 303–309, Mar. 2002.
- [201] Y. Zhang, P. F. Coogan, J. R. Palmer, B. L. Strom, and L. Rosenberg, “Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of breast cancer: the Case-Control Surveillance Study revisited,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 162, no. 2, pp. 165–170, Jul. 2005.
- [202] S. Davis and D. K. Mirick, “Medication use and the risk of breast cancer,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 22, no. 5, pp. 319–325, 2007.
- [203] M. de Pedro *et al.*, “Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: a meta-analysis,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 149, no. 2, pp. 525–536, Jan. 2015.
- [204] S. A. Khuder and A. B. Mutgi, “Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis,” *Br. J. Cancer*, vol. 84, no. 9, pp. 1188–1192, May 2001.
- [205] B. Takkouche, C. Regueira-Méndez, and M. Etminan, “Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 100, no. 20, pp. 1439–1447, Oct. 2008.
- [206] Y. Zhao *et al.*, “Association between NSAIDs use and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 117, no. 1, pp. 141–150, Sep. 2009.
- [207] A. M. Algra and P. M. Rothwell, “Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials,” *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 5, pp. 518–527, May 2012.

- [208] T. Luo, H.-M. Yan, P. He, Y. Luo, Y.-F. Yang, and H. Zheng, "Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 131, no. 2, pp. 581–587, Jan. 2012.
- [209] S. Mangiapane, M. Blettner, and P. Schlattmann, "Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression of observational studies from 2001 to 2005," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 17, no. 2, pp. 115–124, Feb. 2008.
- [210] A. González-Pérez, L. A. García Rodríguez, and R. López-Ridaura, "Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis," *BMC Cancer*, vol. 3, p. 28, Oct. 2003.
- [211] P. M. Rothwell *et al.*, "Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials," *Lancet*, vol. 376, no. 9754, pp. 1741–1750, Nov. 2010.
- [212] C. Dubé *et al.*, "The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force," *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, no. 5, pp. 365–375, Mar. 2007.
- [213] L. A. García-Rodríguez and C. Huerta-Alvarez, "Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs," *Epidemiol. Camb. Mass*, vol. 12, no. 1, pp. 88–93, Jan. 2001.
- [214] F. S. Velayos, J. P. Terdiman, and J. M. Walsh, "Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 100, no. 6, pp. 1345–1353, Jun. 2005.
- [215] P. H. Gann, J. E. Manson, R. J. Glynn, J. E. Buring, and C. H. Hennekens, "Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 85, no. 15, pp. 1220–1224, Aug. 1993.
- [216] R. Peto *et al.*, "Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors," *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 296, no. 6618, pp. 313–316, Jan. 1988.
- [217] E. Giovannucci *et al.*, "Aspirin and the risk of colorectal cancer in women," *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 10, pp. 609–614, Sep. 1995.
- [218] J. P. Collet, C. Sharpe, E. Belzile, J. F. Boivin, J. Hanley, and L. Abenhaim, "Colorectal cancer prevention by non-steroidal anti-inflammatory drugs: effects of dosage and timing," *Br. J. Cancer*, vol. 81, no. 1, pp. 62–68, Sep. 1999.
- [219] E. Flossmann, P. M. Rothwell, and British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial, "Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies," *Lancet*, vol. 369, no. 9573, pp. 1603–1613, May 2007.
- [220] J. Burn *et al.*, "Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 378, no. 9809, pp. 2081–2087, Dec. 2011.
- [221] R. S. Sandler *et al.*, "A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 10, pp. 883–890, Mar. 2003.
- [222] J. A. Baron *et al.*, "A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 10, pp. 891–899, Mar. 2003.
- [223] N. Arber *et al.*, "Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 9, pp. 885–895, Aug. 2006.
- [224] M. M. Bertagnolli *et al.*, "Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial," *Cancer Prev. Res. Phila. Pa*, vol. 2, no. 4, pp. 310–321, Apr. 2009.
- [225] S. D. Solomon *et al.*, "Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention," *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 11, pp. 1071–1080, Mar. 2005.
- [226] F. Binder-Foucard, A. Belot, P. Delafosse, L. Remontet, A. Woronoff, and N. Bossard, *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides*. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013.
- [227] P. Tuppin, L. de Roquefeuil, A. Weill, P. Ricordeau, and Y. Merlière, "French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample," *Rev. Épidémiologie Santé Publique*, vol. 58, no. 4, pp. 286–290, Aug. 2010.
- [228] A. Weill *et al.*, "Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 19, no. 12, pp. 1256–1262, Dec. 2010.

- [229] A. Neumann, A. Weill, P. Ricordeau, J. P. Fagot, F. Alla, and H. Allemand, "Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study," *Diabetologia*, vol. 55, no. 7, pp. 1953–1962, Jul. 2012.
- [230] M. Goldberg, "[Promoting the use of the French national health database (SNIIRAM)]," *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, Apr. 2017.
- [231] F. Olive *et al.*, "[Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible]," *Rev. Dépidémiologie Santé Publique*, vol. 59, no. 1, pp. 53–58, Feb. 2011.
- [232] N. Mitton *et al.*, "A Suitable Approach to Estimate Cancer Incidence in Area without Cancer Registry," *J. Cancer Epidemiol.*, vol. 2011, p. 418968, 2011.
- [233] E. Bernal-Delgado E *et al.*, "Is hospital discharge administrative data an appropriate source of information for cancer registries purposes? Some insights from four Spanish registries," *BMC Health Serv. Res.*, vol. 10, p. 9, 2010.
- [234] I. Baldi *et al.*, "A high positive predictive value algorithm using hospital administrative data identified incident cancer cases," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 61, no. 4, pp. 373–379, Apr. 2008.
- [235] M. Colonna *et al.*, "Éléments d'interprétation des estimations régionales de l'incidence du cancer en France sur la période 1980–2005," *Rev. Dépidémiologie Santé Publique*, vol. 56, no. 6, pp. 434–440, décembre 2008.
- [236] C. M. Couris *et al.*, "Breast cancer incidence using administrative data: correction with sensitivity and specificity," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 62, no. 6, pp. 660–666, juin 2009.
- [237] C. Quantin *et al.*, "Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases," *J. Cancer Epidemiol.*, vol. 2012, p. 298369, 2012.
- [238] P. Grosclaude, C. Dentan, B. Trétarre, M. Velten, E. Fournier, and F. Molinié, "Utilité des bases de données médico-administratives pour le suivi épidémiologique des cancers. Comparaison avec les données des registres au niveau individuel. Numéro thématique - Surveillance épidémiologique des cancers en France : utilisation des bases de données médico-administratives," *Bull Epidemiol Hebd.*, pp. 63–7, 2012.
- [239] Y. Kudjawu, F. de Maria, E. Decool, M. Altana, J. Harlin, and A. Weill, "Croisement de deux bases de données médico-administratives : méthodologie et étude descriptive pour une application à la surveillance épidémiologique des cancers en France," *Bull Epidemiol Hebd.*, p. (Hors-série):49-58, 2013.
- [240] J. L. Whyte, N. M. Engel-Nitz, A. Teitelbaum, G. Gomez Rey, and J. D. Kallich, "An Evaluation of Algorithms for Identifying Metastatic Breast, Lung, or Colorectal Cancer in Administrative Claims Data," *Med. Care*, vol. 53, no. 7, pp. e49-57, Jul. 2015.
- [241] "Insee - Résultats du recensement de la population - 2009 - France." [Online]. Available: <http://www.recensement-2009.insee.fr/tableauxDetaillies.action?zoneSearchField=FRANCE&codeZone=1-FE&idTheme=12&idTableauDetaille=51&niveauDetail=1>. [Accessed: 16-Jul-2012].
- [242] B. Séradour, H. Allemand, A. Weill, and P. Ricordeau, "Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006," *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 96, no. 4, pp. E1-6, Apr. 2009.
- [243] "WH OCC - Definition and general considerations." [Online]. Available: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. [Accessed: 10-May-2017].
- [244] A. C. M. Thiébaud and J. Bénichou, "Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study," *Stat. Med.*, vol. 23, no. 24, pp. 3803–3820, Dec. 2004.
- [245] L. Desquilbet and L. Meyer, "[Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice]," *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 53, no. 1, pp. 51–68, Feb. 2005.
- [246] F. Menegaux *et al.*, "Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France," *BMC Cancer*, vol. 14, p. 106, Feb. 2014.
- [247] T. M. Brasky *et al.*, "Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and breast cancer risk in the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study," *Cancer Causes Control CCC*, vol. 21, no. 9, pp. 1503–1512, Sep. 2010.

- [248] “Final Update Summary: Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication - US Preventive Services Task Force.” [Online]. Available: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer>. [Accessed: 25-May-2017].
- [249] E. Domingo *et al.*, “Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer,” *J. Clin. Oncol.*, p. JCO.2013.50.0322, Sep. 2013.
- [250] E. Bastiaannet *et al.*, “Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients,” *Br. J. Cancer*, vol. 106, no. 9, pp. 1564–1570, Apr. 2012.
- [251] C. McCowan, A. J. Munro, P. T. Donnan, and R. J. C. Steele, “Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality,” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 49, no. 5, pp. 1049–1057, Mar. 2013.
- [252] A. J. Walker, M. J. Grainge, and T. R. Card, “Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study,” *Br. J. Cancer*, vol. 107, no. 9, pp. 1602–1607, Sep. 2012.
- [253] K. Ng *et al.*, “Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 107, no. 1, p. 345, Jan. 2015.
- [254] S. Zhong, L. Chen, X. Zhang, D. Yu, J. Tang, and J. Zhao, “Aspirin use and risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies,” *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 24, no. 11, pp. 1645–1655, Nov. 2015.
- [255] M. D. Holmes, W. Y. Chen, L. Li, E. Hertzmark, D. Spiegelman, and S. E. Hankinson, “Aspirin intake and survival after breast cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 9, pp. 1467–1472, Mar. 2010.
- [256] D. M. Fraser, F. M. Sullivan, A. M. Thompson, and C. McCowan, “Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study,” *Br. J. Cancer*, vol. 111, no. 3, pp. 623–627, Jul. 2014.
- [257] K. S. Choe, J. E. Cowan, J. M. Chan, P. R. Carroll, A. V. D’Amico, and S. L. Liauw, “Aspirin use and the risk of prostate cancer mortality in men treated with prostatectomy or radiotherapy,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 28, pp. 3540–3544, Oct. 2012.
- [258] E. J. Jacobs, C. C. Newton, V. L. Stevens, P. T. Campbell, S. J. Freedland, and S. M. Gapstur, “Daily aspirin use and prostate cancer-specific mortality in a large cohort of men with nonmetastatic prostate cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 33, pp. 3716–3722, Nov. 2014.
- [259] C. Coyle *et al.*, “ADD-ASPIRIN: A phase III, double-blind, placebo controlled, randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours,” *Contemp. Clin. Trials*, vol. 51, pp. 56–64, Nov. 2016.
- [260] J. L. Lund, D. B. Richardson, and T. Stürmer, “The active comparator, new user study design in pharmacoepidemiology: historical foundations and contemporary application,” *Curr. Epidemiol. Rep.*, vol. 2, no. 4, pp. 221–228, Dec. 2015.
- [261] I. Cheng, X. Liu, S. J. Plummer, L. M. Krumroy, G. Casey, and J. S. Witte, “COX2 genetic variation, NSAIDs, and advanced prostate cancer risk,” *Br. J. Cancer*, vol. 97, no. 4, pp. 557–561, Aug. 2007.
- [262] T. I. Kopp, S. Friis, J. Christensen, A. Tjønneland, and U. Vogel, “Polymorphisms in genes related to inflammation, NSAID use, and the risk of prostate cancer among Danish men,” *Cancer Genet.*, vol. 206, no. 7–8, pp. 266–278, Aug. 2013.
- [263] A. C. Reese, J. Hardin, I. Cheng, G. Casey, and J. S. Witte, “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Variation in Inflammatory Genes, and Aggressive Prostate Cancer,” *Pharmaceuticals*, vol. 3, no. 10, pp. 3127–3142, Oct. 2010.
- [264] J. Shen, M. D. Gammon, M. B. Terry, S. L. Teitelbaum, A. I. Neugut, and R. M. Santella, “Genetic polymorphisms in the cyclooxygenase-2 gene, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and breast cancer risk,” *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 8, no. 6, p. R71, 2006.
- [265] H. Nan *et al.*, “Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants,” *JAMA*, vol. 313, no. 11, pp. 1133–1142, Mar. 2015.

- [266] I. Ben-Batalla *et al.*, “Cyclooxygenase-2 blockade can improve efficacy of VEGF-targeting drugs,” *Oncotarget*, vol. 6, no. 8, pp. 6341–6358, Mar. 2015.
- [267] C. Falandry *et al.*, “Celecoxib and exemestane versus placebo and exemestane in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a double-blind phase III GINECO study,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 116, no. 3, pp. 501–508, Aug. 2009.
- [268] A. Brizzolara *et al.*, “The ErbB family and androgen receptor signaling are targets of Celecoxib in prostate cancer,” *Cancer Lett.*, vol. 400, pp. 9–17, Aug. 2017.

ANNEXES

Annexe A. Estimation of breast, prostate and colorectal cancer incidence using a French administrative database (general sample of health insurance beneficiaries). Rev Epidemiol Sante Publique 2016.

Abstract

Objective

The aim was to compare incidence of breast, prostate and colorectal cancer incidences estimated from a French administrative database with the incidences estimated from the cancer registries data.

Materials and methods

A cohort of 426,410 people included in the General Sample of health insurance Beneficiaries (EGB) database as at January 1, 2007, was constituted. Several algorithms were developed to estimate cancer incidences between 2008 and 2012 using principal diagnosis (PD) of hospital discharge data (Medical Information Systems Program; PMSI) and/or Long-Term Disease (LTD) and together with a procedure necessary for histological diagnosis and indicating initial disease management. The incidence rates obtained were compared with those from the registries data using the standardized incidence ratio (SIR).

Results

The algorithm taking into account LTD and PD in PMSI and the mandatory presence of a marker procedure enabled estimates similar to those from the registries data for breast cancer (SIR 1.12 [1.07-1.18]) and colorectal cancer (SIR: 0.94 [0.88-1.02] in men and SIR: 0.93 [0.86-1.01] in women, respectively). For prostate cancer, taking into account specific procedures and drugs in addition to LTD and PD in PMSI enabled enhanced estimation of the incidence (SIR: 1.03 [0.98-1.08]).

Conclusion

PMSI together with reimbursement data (LTD, procedures, drugs) enabled estimates of breast, prostate and colorectal cancer incidences, at national level, comparable to those from the cancer registries data.

Key words : cancer, incidence, algorithms, medico-administrative data bases

Résumé**Position du problème**

Comparaison de l'incidence des cancers du sein, de la prostate et colorectal calculée à partir d'algorithmes appliqués à un échantillon de la base de données médico-administratives de l'Assurance Maladie, à celle estimée par les registres du cancer.

Matériel et méthodes

Une cohorte de 426,410 personnes résidant en France métropolitaine, affiliées au régime général, présentes dans l'EGB au 1^{er} janvier 2007 a été constituée. Plusieurs algorithmes ont été développés à partir des données hospitalières et de remboursement pour estimer l'incidence de ces cancers entre 2008 et 2012. Ils utilisaient le code CIM-10 du cancer d'intérêt en diagnostic principal(PMSI) et/ou en ALD, ainsi qu'un acte nécessaire au diagnostic histologique et révélateur de la prise en charge initiale. Concernant le cancer de la prostate, la présence d'actes ou de médicaments spécifiques à la prise en charge de ce cancer étaient également pris en compte. Les taux d'incidence obtenus ont été comparés avec ceux des registres à l'aide d'un calcul du ratio d'incidence standardisé (SIR).

Résultats

L'algorithme prenant en compte non seulement l'ALD mais aussi le diagnostic principal dans le PMSI et la présence obligatoire d'un acte traceur permettait d'obtenir des estimations proches de celles des registres pour le cancer du sein (SIR 1.12 [1.07-1.18]) et colorectal (SIR 0.94 [0.88-1.02] chez l'homme et 0.93 [0.86-1.01] chez la femme, respectivement). Pour le cancer de la prostate, la prise en compte en sus des données du PMSI et d'ALD, des actes et médicaments spécifiques permettait une meilleure approche de l'incidence et parvenait à un SIR de 1.03 [0.98-1.08].

Conclusion

Les données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie permet, à l'aide du couplage des données hospitalières et de remboursement, d'obtenir des estimations de taux d'incidence des cancers de cancers du sein, de la prostate et colorectal, à un niveau national, comparables à celles des registres.

Mots clés : cancer, incidence, algorithmes, bases de données médico-administratives

Introduction

In France, national annual cancer incidences are estimated by extrapolation from the data in the departmental registries of the Francim network, which covers about 20% of mainland France, and the national mortality data of the Epidemiological Center for the Medical Causes of Death (CépiDC-Inserm) [1]. Extrapolation from departmental data to national data is conducted using mortality as a correlate of the incidence in each department [2]. A time interval of about 3 years for the publication of the incidences observed in the zones covered by the registries is currently necessary due to data validation. An annual projection of the incidence and mortality for the current year is implemented and is based on the time course scenarios for the most recent years [1]. This methodology currently constitutes the 'gold standard' for estimation of the national incidence of cancers in France. For a finer estimation, on the regional or departmental scale, of zones not covered by a registry, it is necessary for there not to be any regional disparities in the incidence/mortality ratio (specific survival, screening policy) which is not often the case [3,4].

For some ten years, with a view to overcoming the problems related to the times to data provision, which induce low sensitivity to changes in incidence and to the extrapolation on the departmental or regional scale in zones not covered by the registries, alternative methodologies based on the use of administrative and, particularly, hospital discharge databases have been developed worldwide [3,4]. In France, the coverage of those databases is national and the data are available within about a year. Several algorithms for the detection of incident cases of cancer have been developed. Most of the algorithms are based on hospital data only derived from hospital discharge database (Medical Information Systems Program; PMSI). With regard to breast and colorectal cancer, in France, as is the case abroad, the algorithm generating the most reliable results estimates, compared to the cases detected by the registries, makes use of hospital data on the ICD-10 code for the cancer of interest as principal diagnosis combined with a procedure necessary for histological diagnosis or characteristic of initial disease management (e.g. breast biopsy, mastectomy or tumorectomy for breast cancer, or colonoscopy, colonic resection or colonic prosthesis for colorectal cancer) in order to eliminate the false-positives related to prevalent cases [5–7]. Another medico-administrative database that is increasingly used in France is that of the French National Health Insurance system (via the General Sample of Beneficiaries (EGB), which contains not only the hospital discharge data but also the data on outpatient reimbursement and information on the diagnosis, such as, for example, statement of 100% reimbursement for cancer treatment

(Long-Term Disease; LTD). In that context, the objective of this study was to develop, using the data of the General Sample of Beneficiaries (EGB) of Health Insurance, new algorithms for national incidence estimation combining hospital discharge data and reimbursement data for the three most frequent cancers in France: breast, colorectal and prostate cancer, and to compare those estimates with the incidence estimates generated by the departmental registries extrapolated to national level.

Material and methods

Database

The General Sample of Beneficiaries (EGB) of Health Insurance is obtained by random 1/97 sampling of the population with health insurance coverage [8]. The database includes, for each individual, data on any hospitalizations in short-stay establishments since 2005, derived from the Hospital discharge database (PMSI). The International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10), is used to code the principal (PD), associated (AD) or linked (LD) diagnosis of the hospitalization. The hospital medical and surgical procedures are also coded using the Common Classification of Medical Procedures (CCAM) for the procedures conducted during hospitalization. The General Sample of Beneficiaries (EGB) also contains, for a given beneficiary, information on the outpatient prescriptions and procedures reimbursed to patients with health insurance coverage, such as, for example, the drugs prescribed in open-care settings for which reimbursement has been made since 2003. No clinical information with regard to the results of the consultations, prescriptions or examinations is collected. Nonetheless, there is information on Long-Term Disease (LTD), coded using ICD-10. Recognition by a health insurance advisory physician, pursuant to the attending physician's request, enables 100% reimbursement. The individual data are linked from one year to the next and from one table to the next using a single anonymous identifier that in no circumstances enables the source patient to be identified.

Study population

From the General Sample of Beneficiaries (EGB), a fixed cohort of 426,410 subjects was constituted. In order to ensure comparability with the data of the Francim network registries, the subjects were required to reside in mainland France. In order to prevent non-exhaustive data for the period for the other minority regimens, the subjects were to be covered by the general regimen (GR), present in the General Sample of Beneficiaries (EGB) on January

1,2007, and alive on January 1, 2008 (Figure 1.). From the 426,410 subjects, three sub-cohorts of the cancers of interest were constituted.

The sub-cohort of interest for the estimation of the incidence of breast cancer after exclusion of the men, and the women with a primary, linked or associated diagnosis of invasive breast cancer (C50) between 2005 and 2007 during a hospitalization or with Long-Term Disease (LTD) status for breast cancer before 2008, consisted of 218,458 women. With regard to colorectal cancer, after elimination of the patients with a primary, linked or associated diagnosis of invasive colorectal cancer (C18-C19-C20) between 2005 and 2007 or with LTD status for colorectal cancer before 2008, there remained 424,813 subjects in the sub-cohort. Lastly, for prostate cancer, there was a sub-cohort of 201,019 men after exclusion of the women, men hospitalized for prostate cancer as a primary, linked or associated diagnosis between 2005 and 2007 and those with LTD status for prostate cancer before 2008 or having received a specific drug (GnRH analogs, androgen-inhibitors, estrogens, estramustine, etc.) or having undergone a procedure specific to the treatment of prostate cancer (pulectomy, vesiculoprostatectomy, specific brachytherapy) before 2008.

Algorithms for identification of the incident cases

The occurrence of breast, colorectal or prostate cancer was determined for each of the sub-cohorts between January 1, 2008, and December 31, 2012, using several algorithms. It is to be noted that the incidence date was the first date on which the ICD-10 code for cancer was found in the hospital discharge data or reimbursement data.

For breast and colorectal cancer, algorithm 1 used the ICD-10 codes of interest for the principal diagnosis (PD) from the Hospital Discharge database (PMSI). Algorithm 2 used the ICD-10 codes of interest for Long-Term Disease (LTD). Algorithm 3 used the presence of one or the other datum. Algorithm 4 also required, in addition to the previous algorithm, implementation of a mandatory procedure for the initial diagnosis of breast or colonic cancer in the 3 months preceding or following the incidence date.

With regard to prostate cancer, algorithm 1 has been enriched by addition of possible linked diagnosis of prostate cancer (C61) with a primary diagnosis of chemotherapy, radiotherapy or palliative care (Z452, Z510, Z511, Z512, Z514, Z515, Z518)(algorithm 1b). Algorithms 2 and 3 were the same as those used for the other cancer sites. The algorithm excluding patients not having undergone a procedure indispensable for initial diagnosis of the cancer was not used since it was considered non-pertinent in the case of prostate cancer. Prostate cancer may simply be monitored or be treated in an outpatient setting, and thus not be the subject of a

procedure or hospitalization. In contrast, algorithm 4 took into account the potential presence of a specific procedure with or without hospitalization or Long-Term Disease status for prostate cancer. Algorithm 5 added, to algorithm 4, the possibility of prescription of drugs specific to management of prostate cancer, as published recently [9].

For each cancer site and for each algorithm, the number of incident cases detected between 2008 and 2012, the raw incidence rate, calculated using the number of person-years, the expected number of cases, calculated from the national rate published by the French Public Health Surveillance Institute (INVS) using the Francim network registry data, and the standardized incidence rate (SIR) ratio between the rates observed in the databases and those expected on the basis of the registries were reported.

The sources from which the data enabling incident cancer case identification were specified for each cancer site as a function of the various age groups.

All the analyses were performed using the SAS Enterprise Guide software package, version 4.3.

Results

Breast cancer

Relative to the estimates extrapolated from the registries, algorithm 1 identified fewer cases of breast cancer: 1042 cases were detected with a raw rate of 97.4/100,000 people and an SIR of 0.66 [0.62-0.70] (Table 1).

In contrast, algorithm 2, using LTD status, identified 1893 cases, i.e. a raw rate of 177.3/100,000 and an SIR of 1.19 [1.14-1.25]. Algorithm 3 identified even more cases: 1972 incident cases with a raw rate of 184.7/100,000 and an SIR of 1.24 [1.19-1.30]. Adding a marker procedure for initial disease management or histological proof to algorithm 4 limited the prevalent cases which may still have been present. The number of incident cases was 1783, i.e. a raw rate of 166.9/100,000 with an SIR of 1.12 [1.07-1.18]. It is to be noted that among the patients who did not have a diagnostic procedure, the median age was 69 years vs. 58 years for the patients who underwent a procedure.

Colorectal cancer

Using algorithm 1, for the period 2008-2012, 692 cases of colorectal cancer in men and 562 cases in women were detected, i.e. raw rates of 69.7/100,000 and 51.7/100,000, respectively, and SIRs of 0.93 [0.86-1.00] and 0.90 [0.82-0.97], respectively. The estimate was thus lower than that derived from the registries (Table 2).

In contrast to what was observed for breast cancer, a greater number of incident cases were not detected with algorithm 2 using LTD status, vs. the registries. Rather fewer cases in men and in women were detected, with 580 incident cases for men and 476 incident cases for women. The raw rates were 58.4/100,000 and 43.8/100,000, respectively, with SIRs of 0.78 [0.72-0.84] and 0.76 [0.69-0.83], respectively. Including the two databases in algorithm 3 enabled approximation of the incidence rate estimated by the registries with an SIR of 1.06 for men and women. Addition of a procedure necessary for histological diagnosis resulted in an SIR of 0.94 [0.88-1.02] for men and 0.93 [0.86-1.01] for women. The patients who did not undergo a procedure had a median age of 72 years (vs. 69 years for the patients with a marker procedure). The proportion of women was slightly higher in that population (48% vs. 45%).

Prostate cancer

Markedly fewer incident cases of prostate cancer were detected with algorithm 1, relative to the incidence estimated by the registry data, with 723 observed cases, i.e. a raw rate of 73.5/100,000 and an SIR of about 0.42 [0.39-0.45] for the principal diagnosis (PD) (Table 3). The estimate remained stable taking into account the linked diagnosis of prostate cancer when the principal diagnosis was a chemotherapy, radiotherapy or palliative care code as in algorithm 1b (774 observed cases, i.e. a raw rate of 78.7/100,000 and an SIR of 0.45 [0.42-0.48]). Algorithm 2 enabled improvement in the number of cases detected: 1419, i.e. 144.6/100,000 and an SIR of 0.82 [0.78-0.87]. Algorithm 3 which included the two databases enabled an improvement in sensitivity with 1562 observed cases, i.e. 159.2/100,000 and an SIR of 0.90 [0.86-0.95]. Inclusion of specific procedures enabled detection of 23 additional cases with a raw rate of 161.6/100,000 and an SIR of 0.92 [0.87-0.96]. Algorithm 5, which included in addition to algorithm 4, drugs specific to the treatment of prostate cancer enabled detection of 1778 incident cases, i.e. a raw rate of 181.3/100,000 and an SIR of 1.03 [0.98-1.08].

Origins of the information enabling detection of incident cases of cancer

Table 4 shows the origins of the 'cancer' information as a function of disease site and age group for algorithm 4 for breast cancer and colorectal cancer, and for algorithm 5 for prostate cancer.

With regard to the 1783 incident cases of breast cancer, the use of principal diagnosis (PD) from PMSI only detected a little more than half of the breast cancer. LTD status contributed

to case detection in 96% of the cases, particularly for the younger cases (92-100% of cases). The concordance rate for the two methods was only 52%.

In contrast, with regard to colorectal cancer diagnosis, the use of principal diagnosis information in hospital discharge data detected more cases than LTD status (89% vs. 72%), particularly among the elderly subjects for which LTD were under-reported (59% of patients aged greater than or equal to 80 years with LTD status for colorectal cancer among the cases). There was no between-gender difference with regard to the sources of information.

For prostate cancer, the use of the principal diagnosis from PMSI contributed little to any age group and detected less than 45% of the cases identified. LTD under-reporting in subjects aged greater than or equal to 80 years was observed (56% vs. 80% overall). The cases in the extreme age groups (0-39 years and greater than or equal to 80 years) were, in over 70% of cases, identified on the basis of a drug specific to prostate cancer. This was far from the case for the other age groups.

Discussion

In this study, in addition to hospital data, reimbursement data enabled a rapid and relatively easy improvement in estimation of the incidence rates for breast, prostate and colorectal cancer, at national level, with a minimum of three years of data history to detect prevalent cases. The standardized incidence rates obtained with algorithm 4, taking into account the principal diagnosis during hospitalization or Long-Term Disease (LTD) status together with the mandatory presence of a marker procedure, were very similar to those obtained from the breast and colorectal cancer registries. With regard to prostate cancer, in addition to the principal diagnosis from the PMSI or LTD status, the potential presence of a specific procedure or drug improved the sensitivity (algorithm 5).

The medico-administrative databases are currently being increasingly used to estimate the incidence of cancers, particularly breast and colorectal cancer. Those diseases, due to the almost systematic need for hospitalization and a diagnostic procedure, are readily recorded in the databases, which have the advantages of being exhaustive and national in scope. Since 2004, tariff system based upon the hospital discharge database (PMSI) has enabled improvement in the quality of the information derived from the ICD-10 codes and the Common Classification of Medical Procedures (CCAM). The temporal sequencing enables exclusion of cases identified in previous years (prevalent cases) and linkage with reimbursement data enables addition of information on Long-Term Disease (LTD) status, and

open-care procedures and drugs. To the authors' knowledge, few studies have specifically addressed algorithms derived from hospital data in combination with health insurance reimbursement data [9,10]. The algorithms herein were developed using the General Sample of Beneficiaries (EGB) data. The results in this study (cases detected in medical and administrative databases) were compared to the estimates derived from the registries by calculation of the SIR. Initially, the comparability of the registry population (general population derived from INSEE data [11]) with the population derived from the General Sample of Beneficiaries (EGB) with general regimen coverage was verified. With 48% men and 52% women and the same age pyramid in the two populations, the comparability was excellent.

National and international publications estimating the incidence of cancers from medico-administrative databases are few and use relatively old data with short follow-up. With regard to breast cancer, the highest sensitivity found in the literature was 0.77 with a positive predictive value (PPV) of 0.93 in an Italian study, which was already old. The study used hospital data from 2000. The principal diagnosis combined with a marker procedure, and the previous year's cases were excluded [5]. The French studies using the same methodology had a sensitivity of 0.64-0.75 with a higher PPV when linkage with a marker procedure was taken into account. The incidence rates obtained with LTD status alone had equivalent sensitivity but a higher PPV (0.76) [6,12]. For colorectal cancer, the principal diagnosis from the PMSI yielded greater sensitivity than that with the LTD data (0.83 vs. 0.55) but with an inversely proportional positive predictive value, which improved when a marker procedure was used (PPV:0.73) [7]. Prostate cancer would appear to be very poorly detected by the hospital data due to frequent outpatient treatment, as was shown by a study on Spanish data [13]. In the present study, algorithm 1 using the principal diagnosis from hospital discharge database (PMSI) alone identified less incident cases of prostate cancer compared to the estimates extrapolated from the registry data (SIR: 0.42-0.45), less breast cancer cases (SIR: 0.66) and, to a lesser extent, less colorectal cancer cases (SIR: 0.93 in men and 0.90 in women). The reverse trend was found with LTD status alone, which enabled greater detection of breast cancer cases (SIR: 1.19), detection of similar prostate cancer populations (SIR: 0.82) and detection of fewer cases of colorectal cancer (SIR: 0.78 in men and 0.76 in women). This finding was confirmed by study of the variables necessary for determination of incidence as a function of site: the LTD status enabled detection of 96% of the breast cancer cases vs. 56% for the PMSI principal diagnosis (concordance: 52%). For prostate cancer, the LTD data

enabled detection of 80% vs.44% for the PMSI data (concordance: 36%). This situation was reversed for colorectal cancer which was detected in 89% of cases with the PMSI principal diagnosis data vs. 72% with the LTD data (concordance: 61%). This was probably related to the specificities of cancer management with almost obligatory hospitalization for colonic cancer (colonoscopy under general anesthesia or discovery during a complication), frequent outpatient treatment of prostate cancer, which was better detected by the LTD data, and mixed treatment for breast cancer. Pooling the two types of information thus enables the inadequacies of each type to be overcome, enabling enhanced approximation of the incidence of prostate cancer and that of colorectal cancer in men and women (SIR: 1.03 and SIR: 1.06 and 1.06, respectively). More cases of breast cancer were identified than with the registries (SIR: 1.24). The surplus of identified cases is probably related to false incident cases (persistence of prevalent cases, coding error) and had already been reported in the only study incorporating PMSI and LTD data of which the present authors are aware[14]. For the disease site in question, the surplus was partially corrected by use of a procedure necessary for histological diagnosis and marking the initial management (SIR: 1.12). The SIR fell to 0.94 and 0.93 in men and women, respectively, for colorectal cancer. For prostate cancer, the marker procedures are not pertinent since management may be entirely in an outpatient setting or consist in simple monitoring. The enhanced sensitivity resulting from addition of procedures and drugs specific to the management of prostate cancer yielded an SIR of 1.03.

For all the algorithms, in order to decrease the false-positives related to prevalent cases, Long-Term Disease status and principal, linked or associated diagnoses in the three years preceding the diagnosis were excluded. This enabled longer follow-up than most of the published studies on this subject, which had follow-up of one or at most two years [5,9,13].

The fact that prostate cancer drugs more frequently give rise to detection of prostate cancer in young or even very young subjects probably relates to a classification bias linked to use of the drugs in another indication (e.g. precocious puberty). Prostate cancer drug prescription is, in contrast, in the majority in subjects aged greater than or equal to 80 years (71% of cases), who may only receive one drug related to prostate cancer without hospitalization or any associated procedure. This reflects the differences in the treatment of prostate cancer as a function of patient age.

One of the limitations of this study is related to the fact that estimation of the sensitivity and specificity of the algorithms is not possible since it is not possible to return to the files and

validate cases using the histological data. Moreover, this classification bias may persist during the coding of the hospital data, sometimes with a delay in obtaining histological proof of cancer or in the use of drugs specific to prostate cancer for other reasons. However, the indications remain marginal (precocious puberty, misuse). An information bias may also be related to under-reporting of LTD by the attending physician, who may, erroneously, not formulate an ALD application when the patient already has LTD status for multiple diseases or when the patient has good mutual insurance coverage, particularly when the disease does not require expensive treatment. Algorithm 4, using marker procedures for the initial treatment and frequently necessary for histological proof of breast and colorectal cancer, may induce selection bias by excluding elderly subjects for which the procedures are not performed due to their fragile condition. The strength of algorithm 4 resides in the rapid availability of data deriving from several sources and exhaustively collected with economic logic. This result enhanced sensitivity to changes in incidence trends compared to the cancer incidence estimates published by the departmental registries. Currently, the latter have not been consolidated beyond 2009. The estimates for 2010/2012 are based on projections using time-course scenarios. The superiority was demonstrated by a study published in 2009 which showed a reduction in the incidence of breast cancer based on the Heath insurance system data before the registries were able to confirm it [15].

In conclusion, this study proposes new algorithms enabling estimation of the national incidence rates of several cancers using the medical and administrative data derived from the General Sample of Beneficiaries (EGB). The algorithm enabling the closest SIR to those deriving from the registry data estimates incorporates the hospital discharge data (PMSI) with principal diagnosis, and/or Long-Term Disease (LTD) data obligatorily associated with a marker procedure for breast cancer and colorectal cancer, while excluding the cases identified in the PMSI and LTD in the three previous years insofar as the database permits. With regard to prostate cancer, which may only necessitate outpatient follow-up or simple monitoring, a more complex algorithm incorporating the PMSI data with principal and linked diagnosis, LTD, and procedures and drugs specific to the cancer, while excluding the patients for whom the foregoing occurred in the previous three years, enables estimates similar to those of the registries.

Acknowledgments

We acknowledge the Gene, Environment Cancer Epidemiology Team of the Center for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), INSERM U1018, the Paris-Sud University, UMRS 1018, the Hepato-gastroenterology Department, Unit of Gastrointestinal Tumor Screening and Treatment, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris Public Hospital Authority (AP-HP) and the National Health Insurance Organization for Salaried Workers (CNAM)

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article

References

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *RevDépidémiologie Santé Publique*. avr 2014;62(2):95-108.
2. Colonna M, Bossard N, Mitton N, Remontet L, Belot A, Delafosse P, et al. Éléments d'interprétation des estimations régionales de l'incidence du cancer en France sur la période 1980–2005. *RevDépidémiologie Santé Publique*. déc 2008;56(6):434-40.
3. Olive F, Gomez F, Schott A-M, Remontet L, Bossard N, Mitton N, et al. [Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible]. *RevDépidémiologie Santé Publique*. févr 2011;59(1):53-8.
4. Mitton N, Colonna M, Trombert B, Olive F, Gomez F, Iwaz J, et al. A Suitable Approach to Estimate Cancer Incidence in Area without Cancer Registry. *J Cancer Epidemiol*. 2011;2011:418968.
5. Baldi I, Vicari P, Di Cuonzo D, Zanetti R, Pagano E, Rosato R, et al. A high positive predictive value algorithm using hospital administrative data identified incident cancer cases. *J ClinEpidemiol*. avr 2008;61(4):373-9.
6. Couris CM, Polazzi S, Olive F, Remontet L, Bossard N, Gomez F, et al. Breast cancer incidence using administrative data: correction with sensitivity and specificity. *J Clin Epidemiol*. juin 2009;62(6):660-6.
7. Quantin C, Benzenine E, Hägi M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Cottenet J, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:298369.
8. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *RevDépidémiologie Santé Publique*. août 2010;58(4):286-90.
9. Tuppin P, Samson S, Fagot-Campagna A, Lukacs B, Alla F, Paccaud F, et al. Prostate cancer outcomes in France: treatments, adverse effects and two-year mortality. *BMC Urol*. 13 juin 2014;14(1):48.
10. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. juill 2012;55(7):1953-62.
11. Insee - Population - Bilan démographique 2010 - La population française atteint 65 millions d'habitants [Internet]. [cité 14 oct 2014]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1332
12. Grosclaude P, Dentan C, Trétarre B, Velten M, Fournier E, Molinié F. Utilité des bases de données médico-administratives pour le suivi épidémiologique des cancers. Comparaison avec les données des registres au niveau individuel. *Bull EpidémiolHebd*. 2012;(5-6):63-7. *Bull EpidémiolHebd*. 2012;(5-6):63-7.
13. Bernal-Delgado EE, Martos C, Martínez N, Chirlaque MD, Márquez M, Navarro C, et al. Is hospital discharge administrative data an appropriate source of information for cancer registries purposes? Some insights from four Spanish registries. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:9.
14. Kudjawu Y, de Maria F, Decool E, Altana M, Harlin J, Weill A. Croisement de deux bases de données médico-administratives : méthodologie et étude descriptive pour une application à la surveillance épidémiologique des cancers en France. *Bull EpidémiolHebd*. 2013;(Hors-série):49-58.
15. Séradour B, Allemand H, Weill A, Ricordeau P. Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2009;96(4):E1-6.

Table 1: Expected and observed Incidences of breast cancer between 2008 and 2012 according to algorithms used.

Breast cancer algorithm	No. ^a of cancers observed	Raw rate (n/100,000)	No. of cancers expected	National rate ^b (n/100,000)	SIR ^c [95% CI]
Algorithm 1 (PMSI PD) ^d	1042	97.4	1589	148.5	0.66 [0.62-0.70]
Algorithm 2 (LTD) ^e	1893	177.3	1586	148.5	1.19 [1.14-1.25]
Algorithm 3 (PMSI PD or LTD)	1972	184.7	1586	148.5	1.24 [1.19-1.30]
Algorithm 4 (PMSI PD or LTD and procedure)	1783	166.9	1586	148.5	1.12 [1.07-1.18]

^a No.: number^b Estimated by the INVS for year 2009 (13)^c SIR: Standardized Incidence Ratio^d PMSI PD: Medical Information Systems Program, principal diagnosis;^e LTD: Long-Term Disease status

Table 2: Expected and observed Incidences of colorectal cancer between 2008 and 2012 according to algorithms used.

Colorectal cancer algorithms	No. ^a of cancers observed	Raw rate (n/100,000)	No. of cancers expected	National rate ^b (n/100,000)	SIR ^c [95% CI]
Algorithm 1 (PMSI PD) ^d					
– Men	692	69.7	746	75.2	0.93 [0.86-1.00]
– Women	562	51.7	627	57.7	0.90 [0.82-0.97]
Algorithm 2 (LTD) ^e					
– Men	580	58.4	746	75.2	0.78 [0.72-0.84]
– Women	476	43.8	627	57.7	0.76 [0.69-0.83]
Algorithm 3 (PMSI PD or LTD)					
– Men	794	80.0	746	75.2	1.06 [0.99-1.14]
– Women	667	61.4	627	57.7	1.06 [0.99-1.15]
Algorithm 4 (PMSI PD or LTD and procedure)					
– Men	704	71.0	746	75.2	0.94 [0.88-1.02]
– Women	585	53.8	627	57.7	0.93 [0.86-1.01]

^a No.: number^b Estimated by the INVS for year 2009 (13)^c SIR: Standardized Incidence Ratio^d PMSI PD: Medical Information Systems Program, principal diagnosis;^e LTD: Long-Term Disease status

Table 3: Expected and observed Incidences of prostate cancer between 2008 and 2012 according to algorithms used.

Prostate cancer algorithms	No.^a of cancers observed	Raw rate (n/100,000)	No. of cancers expected	National rate^b (n/100,000)	SIR^c [95% CI]
Algorithm 1 (PMSI PD) ^d	723	73.5	1730	176.0	0.42 [0.39-0.45]
Algorithm 1b (PMSI PD + LD) ^e	774	78.7	1730	176.0	0.45 [0.42-0.48]
Algorithm 2 (LTD) ^f	1419	144.6	1727	176.0	0.82[0.78-0.87]
Algorithm 3 (PMSI PD + LD or LTD)	1562	159.2	1727	176.0	0.90 [0.86-0.95]
Algorithm 4 (PMSI PD + LD or LTD or procedure)	1585	161.6	1727	176.0	0.92 [0.87-0.96]
Algorithm 5 (PMSI PD + LD or LTD or procedure or drug)	1778	181.3	1726	176.0	1.03 [0.98-1.08]

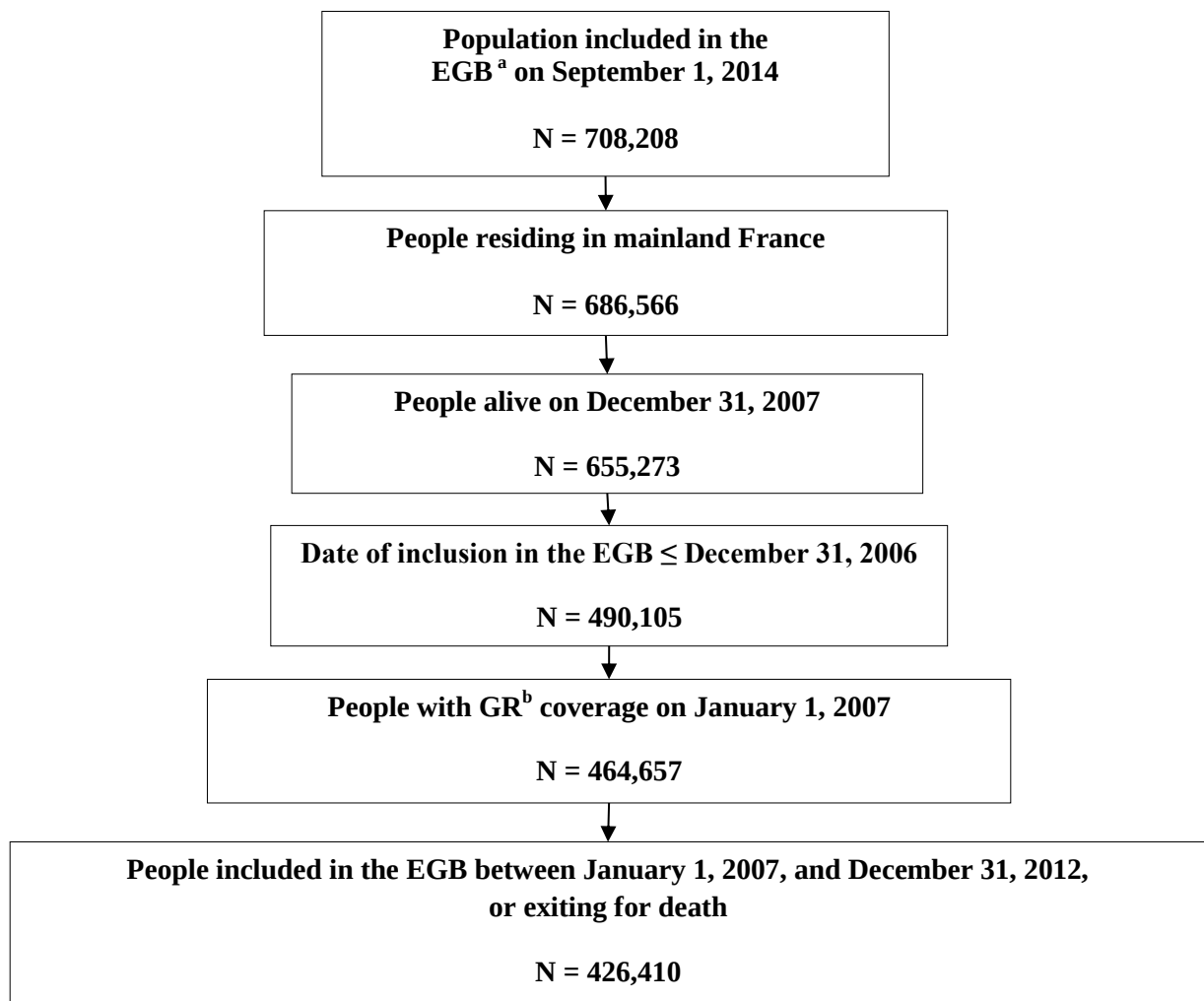
^a No.: number^b Estimated by the INVS for year 2009 (13)^c SIR: Standardized Incidence Ratio^d PMSI PD: Medical Information Systems Program, principal diagnosis;^e PMSI LD: Medical Information Systems Program, linked diagnosis^f LTD: Long-Term Disease status

Table 4: Origins of information enabling detection of incident cases of cancer as a function of disease site and age group

Site / Age	PMSI PD ^a (with or without LTD) N (%)	LTD ^b (with or without PMSI) N (%)	PMSI PD and LTD (with or without another marker) N (%)	Drug (with or without another marker) N (%)	Procedure (with or without another marker) N (%)
Breast cancer (algorithm 4)					
0-29 years	6 (46)	12 (92)	5 (38)		
30-39 years	64 (48)	133 (100)	64 (48)		
40-49 years	210 (54)	385 (98)	204 (52)		
50-59 years	230 (54)	416 (97)	218 (51)		
60-69 years	222 (56)	386 (97)	210 (53)		
70-79 years	178 (64)	262 (94)	160 (57)		
≥ 80 years	81 (58)	124 (89)	65 (46)		
All	991 (56)	1718 (96)	926 (52)		
Colorectal cancer (algorithm 4)					
0-29 years	3 (75)	3 (75)	2 (50)		
30-39 years	15 (75)	20 (100)	15 (75)		
40-49 years	59 (92)	56 (87.5)	51 (80)		
50-59 years	212 (90)	191 (81)	167 (71)		
60-69 years	289 (88)	239 (73)	199 (60)		
70-79 years	345 (89)	276 (71)	233 (60)		
≥ 80 years	222 (89.5)	145 (58.5)	119 (48)		
All	1145 (89)	930 (72)	786 (61)		
Prostate cancer (algorithm 5)					
0-29 years	0	0	0	29 (97)	1 (3)
30-39 years	0	0	0	11 (100)	0
40-49 years	15 (30)	30 (60)	15 (30)	27 (54)	18 (36)
50-59 years	150 (46)	290 (89)	136 (42)	77 (23.5)	190 (58)
60-69 years	328 (56)	525 (89)	288 (49)	160 (27)	348 (59)
70-79 years	121 (39)	446 (82)	163 (30)	288 (53)	86 (16)
≥ 80 years	69 (30)	128 (56)	29 (13)	163 (71.5)	2 (0.9)
All	774 (43.5)	1419 (80)	631 (35.5)	755 (42.5)	645 (36)

^a PMSI PD: Medical Information Systems Program, principal diagnosis;^b LTD: Long-Term Disease status

Figure 33: Flowchart for constitution of the overall cohort derived from the General Sample of Beneficiaries (EGB)



^a EGB: General Sample of Health Insurance Beneficiaries

^b GR: General Regimen

Annexe B. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. Cancer Medicine 2017.

Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostate cancer risk: results from the EPICAP study

Solene Doat^{1,2}, Sylvie Cénée¹, Brigitte Trétarre³, Xavier Rebillard⁴, Pierre-Jean Lamy^{4,5}, Jean-Pierre Bringer⁶, François Iborra⁷, Thibaut Murez⁸, Marie Sanchez¹, Florence Menegaux^{1,9} 

¹CESP (Center for Research in Epidemiology and Population Health), Inserm, Team Cancer and Environment, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Villejuif, France

²Hepato-gastroenterology Department, Unit of Gastrointestinal Tumor Screening and Treatment, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris Public Hospital Authority (AP-HP), Paris, France

³Registre des Tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France

⁴Service Urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France

⁵Institut médical d'Analyse Génomique-Imagénome, Labosud, Montpellier, France

⁶Polyclinique Saint Privat, Béziers, France

⁷Cabinet Urologie du Polygone, Montpellier, France

⁸Hôpital Lapeyronie, Centre Hospitalo-Universitaire, Montpellier, France

⁹Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina-Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina

Keywords

Cyclooxygenase, inflammation, NSAIDs, prostate cancer

Correspondence

Florence Menegaux, INSERM U1018, CESP, Team Cancer & Environment, 16 av. Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France. Tel: +33 1 45 59 51 53; Fax: +33 1 47 26 94 54; Email: f.orence.menegaux@inserm.fr

Funding Information

This study was supported by Ligue nationale contre le cancer, Ligue contre le cancer du Val de Marne, Fondation de France, and Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Received: 9 May 2017; Revised: 6 July 2017; Accepted: 7 August 2017

doi: 10.1002/cam4.1186

The members of the EPICAP study group are listed in the Acknowledgment section.

Abstract

Chronic inflammation may play a role in prostate cancer carcinogenesis. In that context, our objective was to investigate the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in prostate cancer risk based on the EPICAP data. EPICAP is a population-based case-control study carried out in 2012–2013 (département of Hérault, France) that enrolled 819 men aged less than 75 years old newly diagnosed for prostate cancer and 879 controls frequency matched to the cases on age. Face to face interviews gathered information on several potential risk factors including NSAIDs use. Odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated using unconditional logistic regression models. All-NSAIDs use was inversely associated with prostate cancer: OR 0.77, 95% CI 0.61–0.98, especially in men using NSAIDs that preferentially inhibit COX-2 activity (OR 0.48, 95% CI 0.28–0.79). Nonaspirin NSAIDs users had a decreased risk of prostate cancer (OR 0.72, 95% CI 0.53–0.99), particularly among men with an aggressive prostate cancer (OR 0.49, 95% CI 0.27–0.89) and in men with a personal history of prostatitis (OR 0.21, 95% CI 0.07–0.59). Our results are in favor of a decreased risk of prostate cancer in men using NSAIDs, particularly for men using preferential anti-COX-2 activity. The protective effect of NSAIDs seems to be more pronounced in aggressive prostate cancer and in men with a personal history of prostatitis, but this needs further investigations to be confirmed.

Introduction

Prostate cancer is the most common male cancer in westernized countries with an estimated 1.1 million men diagnosed with prostate cancer in 2012 worldwide [1]. In France, more than 50,000 cases of prostate cancer were diagnosed

in 2011, with almost 9000 related deaths that same year making it the third cause of cancer-related mortality [2].

Except age, ethnic origin, and family history of prostate cancer that are well-established nonmodifiable risk factors, the etiology of prostate cancer remains largely unknown. Accumulating epidemiological, biological, genetic, and

experimental evidence suggested that chronic inflammation may be associated either with initiation or progression of several cancers, including prostate cancer [3–6]. Indeed, inflammatory cells as well as the chemokines and cytokines they produce confer a microenvironment favorable to tumor growth, by increasing the production of reactive oxygen species leading to oxidative DNA damage and reduce DNA repair, and tumor progression by promoting angiogenesis [3–5].

Regarding prostate cancer, the presence of inflammatory infiltrations localized near zones of proliferative inflammatory atrophy and prostatic intraepithelial neoplasia, considered to be potentially precancerous prostatic lesions, has contributed to reinforce the hypothesis of a possible link between chronic inflammation and prostate cancer [7]. Moreover, prostate tissues with histological evidence of inflammation were more likely to develop prostate cancer than those without inflammation [8]. The mechanism of inflammation is based on the action of the cyclooxygenase (COX), enzyme that catalyzes messenger molecules in inflammation pathways [9]. There are two distinct isoforms of the COX enzyme: COX-1, constitutively expressed in most tissues and involved in physiological functions, and COX-2, expressed in several tissues during inflammation. Indeed, an overexpression of COX-2 in human prostate cancer tissue compared to benign prostate tissue has been reported [10]. Therefore, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), used for their analgesic and antipyretic properties, and at higher doses, for their anti-inflammatory effects, have received attention for their potential as chemopreventive drugs against cancer. They may be characterized according to their ability to preferentially inhibit COX-1 as aspirin or COX-2 as coxibs or oxicams [11].

Most epidemiological studies reported an inverse association between aspirin and cancer risk, especially for colorectal cancer [12]. Modest inverse associations were also reported with aspirin use and prostate cancer occurrence in observational studies or meta-analysis [13–17]. Evidence for nonaspirin NSAIDs (NA-NSAID) use and inverse association with cancer are even more scarce, with at least three observational studies showing even a positive association with prostate cancer risk [18–20] and others showing null or weak negative association [21–28]. Meta-analysis could not give strong conclusions because of striking heterogeneity between studies [14–16, 29], with only one showing modest inverse association [16] and three of them null association.

Few of these studies provided data on type of NSAIDs and anti-COX preferential activity, frequency, duration, recency of use, circumstances of prescription, and addressed the aggressiveness of cancer.

In this context, our main objective was to study the association between NSAIDs use (aspirin and nonaspirin

NSAIDs) and prostate cancer risk based on the data from the EPICAP study.

Materials and Methods

Study population

EPICAP (EPIdemiology of Prostate CANcer) is a population-based case-control study which details of the study protocol have been published elsewhere [30]. Cases were men newly diagnosed with histologically confirmed prostate cancer between 2012 and 2013, aged less than 75 years old, and living in the *département* of Hérault, France at the time of diagnosis. The identification of the cases was realized by clinical research nurses, specifically trained for the study, by active search in all public and private cancer care centers of the *département*. Only cases who gave their informed consent were included in the study. Controls were men randomly selected in the general population, frequency matched to the cases, living in the *département* of Hérault as the cases, and with no history of prostate cancer at the time of inclusion. Quotas by age were established as a preliminary to yield the control group similar to the case group in terms of age in order to achieve frequency matching (5 year age group). Quotas by socioeconomic status (SES) were also set a priori to control for potential selection bias arising from differential participation rates across SES categories. These quotas by SES were calculated from the census data available in the *département* of Hérault, in order to obtain a distribution by SES among controls identical to the SES distribution among general male population, conditionally to age.

A total of 1098 cases and 1109 controls were eligible, of which 819 and 879, respectively, were included in the study representing a participation rate of 75% for cases and 79% for controls.

Data collection

Trained clinical research nurses conducted face to face interviews of cases and controls using a standardized questionnaire based on a CAPI system (Computer-Assisted Personal Interview). Detailed information on socioeconomic characteristics, personal medical history and drugs use, family history of cancer, diet, tobacco, and alcohol consumption, physical activity, and residential and occupational history were gathered.

Cases and controls were asked about their lifetime aspirin and NA-NSAIDs consumption, and more specifically about the name, the frequency, and the duration of the specific NSAID they used. They were also asked about the reason of NSAID use and if the use was under medical prescription or over the counter.

For prostate cancer cases, medical information such as Gleason score or PSA at diagnosis had been extracted from their medical record or from the Hérault Cancer Registry.

Statistical analysis

All analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC). NSAIDs were divided into three categories: overall users (all-NSAIDs), aspirin users (aspirin), and nonaspirin NSAID users (NA-NSAIDs). All-NSAIDs users were defined as users of aspirin or NA-NSAIDs at least once a month. Men who never took, or less than once a month, any kind of NSAIDs were considered as nonusers (reference class). The frequency of use (<1/day, =1/day, ≥1/day), duration of use (<5 years, 5–10 years, >10 years), and recency of use (former, current) were analyzed for all-NSAIDs, aspirin, and NA-NSAIDs users. We also classified NSAIDs according to their anti-COX-1 or anti-COX-2 preferential activity based on the known COX-1/COX-2 ratio of each NSAID. Coxib, didofenac, etodolac, and oxicams inhibit preferentially COX-2 (ratio <1), while aspirin, propionates, and indometacin inhibit preferentially COX-1 [11].

Unconditional logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs). Analyses were systematically adjusted for age (5-year period), family history of prostate cancer in first-degree relatives and race (Caucasians, others). Analyses were also adjusted for other potential confounding factors such as educational level, body mass index (BMI) (<25/25–30/≥30) or waist to hip ratio (WHR) (<0.95/≥0.95), and personal prostatitis history (no: no personal history of prostatitis/yes: at least one personal history of acute or chronic prostatitis).

Separate analyses were also conducted by prostate cancer aggressiveness according to the Gleason score (low or intermediate score ≤7 [including 3 + 4], high score ≥7 [including 4 + 3]).

Ethics statement

Each subject enrolled in the study provides their written informed consent. The EPICAP study was approved by the Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research (IRB-Inserm No. 01-040, November 2010) and by the French data Protection Authority (CNIL No. 910485, April 2011).

Results

The characteristics of prostate cancer cases and controls are presented in Table 1. We enrolled 819 prostate cancer

cases and 879 population-based controls, and among them, age distribution in 5-year groups was the same in both cases and controls ($P = 0.19$). Among cases of prostate cancer, 76% had a low or intermediate Gleason score ≤7 (including 3 + 4), and 22% had a high score ≥7 (including 4 + 3), that is, aggressive cancer, and among them, 10% had a Gleason score over 7. Our study population was predominantly Caucasian (>95% for both cases and controls). Family history of prostate cancer in first-degree relatives was more frequent in cases than in controls (22% in cases vs. 9% in controls, $P < 0.0001$), consistent with the literature. Considering anthropomorphic data, BMI was similar in cases and controls ($P = 0.79$), while WHR was significantly higher in cases than in controls (73% of cases vs. 67% of controls, $P = 0.03$). Personal history of certain comorbidities, such as cardiovascular background (myocardial infarction, hypertension, stroke, diabetes) and rheumatologic background, were similarly distributed between cases and controls ($P = 0.56$, $P = 0.52$, respectively), while personal history of prostatitis was significantly more frequent in cases than in controls ($P = 0.02$).

Sociodemographic and lifestyle characteristics of all-NSAID users and nonusers among controls are shown in Table 2. NSAIDs users and nonusers were similar in terms of age, family history of prostate cancer in first-degree relatives, educational level, and smoking status ($P = 0.23$, $P = 0.15$, $P = 0.31$, $P = 0.35$, respectively). In the contrary, NSAIDs users were more likely to have a BMI of 30 and above, a personal history of prostatitis, a cardiovascular or a rheumatologic background than nonusers ($P = 0.002$, $P = 0.002$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$, respectively).

We observed that 220 (27%) cases and 272 (31%) controls had ever used all-NSAIDs (OR 0.77, 95% CI 0.61–0.98) (Table 3). The association decreased with the frequency of use (OR 0.93, 95% CI 0.68–1.27 for less than 1 use per day; OR 0.75, 95% CI 0.54–1.04 for 1 use per day; OR 0.38, 95% CI 0.18–0.79 for more than 1 use per day; P trend = 0.003) and was more pronounced for a duration of 5–10 years (OR 0.55, 95% CI 0.33–0.92), for a current use (OR 0.68, 95% CI 0.50–0.94), and when the NSAIDs use had a preferentially anti-COX-2 activity (OR 0.48, 95% CI 0.28–0.79).

Associations for aspirin use and NA-NSAIDs use are presented in Table 4. Aspirin use was slightly negatively, but not significantly, associated with prostate cancer (OR 0.86, 95% CI 0.65–1.14). Nevertheless, a frequency of 1 use per day, a duration of 5–10 years, and a current use were significantly negatively associated with prostate cancer (OR 0.59, 95% CI 0.39–0.89; OR 0.49, 95% CI 0.27–0.90; OR 0.70, 95% CI 0.48–1.00, respectively). NA-NSAIDs use was also negatively associated with prostate cancer (OR 0.72, 95% CI 0.53–0.99), especially under medical

Table 1. Study population characteristics.

	Cases <i>n</i> = 819 (%)	Controls <i>n</i> = 879 (%)	<i>P</i> -value ¹
Gleason score			
≤7 (3 + 4)	623 (76)	–	
≥7 (4 + 3)	180 (22)	–	
Age at diagnosis/interview, years			0.19
40–55	48 (6)	59 (7)	
55–60	99 (12)	99 (11)	
60–65	217 (27)	201 (23)	
65–70	274 (33)	285 (32)	
70–75	181 (22)	235 (27)	
Race			0.43
Caucasian	795 (97)	859 (98)	
Other	24 (3)	20 (2)	
Family history of prostate cancer at first degree			<0.0001
No	549 (67)	723 (82)	
Yes	181 (22)	77 (9)	
Educational level			0.22
No diploma	70 (9)	72 (8)	
Up to high school	376 (46)	436 (50)	
High school	113 (14)	110 (13)	
College	260 (32)	260 (30)	
Smoking status			0.077
Never	240 (29)	246 (28)	
Ex-smoker	455 (56)	476 (54)	
Smoker	123 (15)	157 (18)	
Body mass index (BMI)			0.79
<25	231 (28)	248 (28)	
25–29	399 (49)	397 (45)	
≥30	182 (22)	207 (24)	
Waist to hip ratio (WHR)			0.03
<0.95	214 (26)	265 (30)	
≥0.95	594 (73)	590 (67)	
Prostatitis history			0.02
No	735 (90)	816 (93)	
Yes	84 (10)	63 (7)	
Cardiovascular background ²			0.56
No	432 (53)	443 (51)	
Yes	384 (47)	427 (49)	
Rheumatologic background ³			0.52
No	626 (78)	662 (77)	
Yes	175 (21)	202 (23)	

¹Adjusted for age.²Myocardial infarction, hypertension, stroke, diabetes.³Rheumatoid polyarthritis, spondylarthropathies, arthrosis.

prescription (OR 0.71, 95% CI 0.51–0.97). There was neither frequency nor duration clear effect, but current use was strongly negatively associated (OR 0.52, 95% CI 0.30–0.91).

We performed all analyses according to the aggressiveness of prostate cancer (Table 5). NA-NSAIDs use was negatively associated with aggressive prostate cancer (OR 0.49, 95% CI 0.27–0.89 vs. OR 0.78, 95% CI 0.56–1.09 for low or intermediate score); especially NA-NSAID with preferential anti-COX-2 activity (OR 0.33, 95% CI 0.11–0.94). This association was not found with aspirin use.

Finally, stratifying on history of prostatitis (Table 6), the inverse association observed with NSAIDs was reinforced among patients with a personal history of prostatitis (OR 0.32, 95% CI 0.15–0.71) compared to men with no history of prostatitis (OR 0.85, 95% CI 0.67–1.09); especially among NA-NSAID users (OR 0.21, 95% CI 0.07–0.59 vs. OR 0.82, 95% CI 0.59–1.12, respectively). Interaction was statistically significant for all-NSAIDs use ($P = 0.02$).

All analyses were also adjusted for the reason of NSAIDs use such as cardiovascular and rheumatologic backgrounds, and results remained unchanged.

Table 2. Characteristics of NSAIDs users and nonusers among controls.

	All <i>n</i> = 879		
	Nonusers <i>n</i> = 593 (67%)	NSAID users <i>n</i> = 272 (31%)	<i>P</i> -value ¹
Age at diagnosis/interview, years			0.10
40–55	42 (7)	13 (5)	
55–60	69 (12)	30 (11)	
60–65	141 (24)	58 (21)	
65–70	189 (32)	92 (34)	
70–75	152 (26)	79 (29)	
Race			0.06
Caucasian	583 (98)	262 (96)	
Other	10 (2)	10 (4)	
Family history of prostate cancer at 1st degree			0.05
No	495 (83)	215 (79)	
Yes	45 (8)	32 (12)	
Educational level			0.28
No diploma	45 (8)	24 (9)	
Up to high school	295 (50)	134 (49)	
High school	69 (11)	39 (14)	
College	184 (31)	74 (27)	
Smoking status			0.58
Never	169 (29)	76 (28)	
Ex-smoker	320 (54)	147 (54)	
Smoker	104 (18)	49 (18)	
Body mass index (BMI)			0.002
<25	177 (30)	67 (25)	
25–29	281 (47)	106 (39)	
≥30	122 (21)	85 (31)	
Waist to hip ratio (WHR)			0.67
≤95	184 (30)	78 (29)	
>95	396 (67)	183 (67)	
Prostatitis history			0.002
No	561 (95)	241 (89)	
Yes	32 (5)	31 (11)	
Cardiovascular background ²			<0.0001
No	333 (57)	103 (38)	
Yes	255 (43)	165 (61)	
Rheumatologic background ³			<0.0001
No	476 (81)	175 (64)	
Yes	111 (19)	88 (32)	

¹Adjusted for age.²Myocardial infarction, hypertension, stroke, diabetes.³Rheumatoid polyarthritis, spondylarthropathies, arthrosis.

Discussion

This study showed that NSAIDs consumption was negatively associated with prostate cancer occurrence, with a 23% reduction in prostate cancer risk, with convincing inverse associations of both aspirin and NA-NSAIDs use. This association was more pronounced with a frequency of one or more pill a day and a current and chronic duration for all-NSAIDs users, reaching a 52% decreased risk for anti-COX-2 activity users.

Our results are based on a large carefully designed population-based case-control study conducted specifically to assess environmental and genetic factors in prostate cancer risk. Cases were identified in all cancer hospitals, either public or private, that recruited prostate cancer patients in the *département* of Hérault. In 2012, the Hérault Cancer Registry observed 770 new cases of prostate cancer, of which 575 were under 75 years of age. Considering that the number of cases observed in 2011 was identical, approximately 1150 new cases were expected during the

Table 3. Associations between NSAIDs use and prostate cancer risk.

	Cases <i>n</i> = 819 (%)	Controls <i>n</i> = 879 (%)	OR (95% CI) ¹
All-NSAIDs			
Nonuse	596 (73)	593 (67)	1.00
Ever-use	220 (27)	272 (31)	0.77 (0.61–0.98)
Drug issuance			
Over the counter	34 (4)	33 (4)	1.00 (0.57–1.75)
Medical prescription	181 (22)	229 (26)	0.76 (0.59–0.98)
Anti-COX activity			
Preferential anti-COX-1	160 (20)	186 (22)	0.85 (0.65–1.11)
Preferential anti-COX-2	32 (4)	57 (7)	0.48 (0.28–0.79)
Frequency			
<1/day	109 (13)	108 (12)	0.93 (0.68–1.27)
=1/day	93 (11)	121 (14)	0.75 (0.54–1.04)
>1/day	11 (1)	30 (3)	0.38 (0.18–0.79)
Duration (years)			
<5	62 (8)	81 (9)	0.67 (0.45–0.99)
5–10	33 (4)	53 (6)	0.55 (0.33–0.92)
>10	120 (15)	133 (15)	0.94 (0.69–1.27)
Recency			
Former use	119 (15)	125 (14)	0.87 (0.64–1.18)
Current use	101 (12)	147 (17)	0.68 (0.50–0.94)
Current use ≤10 years	41 (5)	69 (8)	0.55 (0.35–0.87)
Current use >10 years	58 (7)	78 (9)	0.79 (0.52–1.20)
Former use ≤10 years	54 (7)	65 (7)	0.69 (0.45–1.06)
Former use >10 years	62 (8)	55 (6)	1.11 (0.73–1.69)

¹Adjusted for age, family history of cancer at first degree, race, educational level, history of prostatitis, WHR.

study period (2012–2013) [31]. We identified 1098 eligible cases over the study period suggesting that the recruitment of cases in the EPICAP study was exhaustive, thus limiting a potential selection bias. Even though participation rate in cases was 75%, the age distribution and the Gleason score were comparable to those of the Hérault Cancer Registry for the years 2009–2011 (private communication), which indicates that cases included in the study were representative of all eligible cases. Controls were randomly selected from the general population of the *département* of Hérault using quotas on age (5 years) to reflect the age distribution of the cases. Moreover, quotas by socioeconomic status (SES) have been established to yield the control group similar to the general population of the *département* of Hérault of the same age in terms of SES. After the selection process, we compared the distribution by SES between our control group and the male general population of the *département* of Hérault and found no significant difference, indicating that no major selection bias by SES had occurred.

To minimize misclassification of exposure, data were collected by a trained research clinical nurse using a standardized questionnaire. Many details on former and current use of NSAIDs with exhaustive questions on name of the drug, indication, prescription by a doctor or over the counter, frequency, recency, and duration of use were

collected. In our study, prevalence of exposure to all-NSAIDs was 31% among controls which was similar to other studies using questionnaires [19,27]. Recall bias is often an issue in case-control studies. Nevertheless, the use of a standardized questionnaire, a face to face interview by a research clinical nurses, and the fact that cases and controls were interviewed under the same conditions minimize the possibility of such bias. Moreover, a recall bias is usually more frequent in cases than in controls which may explain a positive association but not an inverse association as we observed in our results.

Our results were unchanged after adjustment for potential major confounding factors such as family history of prostate cancer, anthropometric indicators, or reason for NSAIDs use (cardiovascular and rheumatologic backgrounds), limiting potential confounding.

Detection bias, meaning that patient under NSAIDs would have had more frequent contact with doctors and therefore more cancers detected could not be excluded, but it could have only weakened the association as it would have gone toward positive association. In the same way, reverse causation bias would have been very unlikely to occur as it would have also gone toward a positive association.

Finally, an indication bias may have occurred if the reason for NSAIDs use (cardiovascular and rheumatologic

Table 4. Associations between aspirin, NA-NSAIDs use, and prostate cancer risk.

	Aspirin			NA-NSAIDs		
	Cases <i>n</i> = 819 (%)	Controls <i>n</i> = 879 (%)	OR (95% CI) ¹	Cases <i>n</i> = 819 (%)	Controls <i>n</i> = 879 (%)	OR (95% CI) ¹
Nonuse	596 (73)	593 (67)	1.00	596 (73)	593 (67)	1.00
Ever-use	143 (17)	166 (19)	0.86 (0.65–1.14)	107 (13)	143 (16)	0.72 (0.53–0.99)
Drug issuance						
Over the counter	39 (5)	41 (5)	0.91 (0.54–1.53)	2 (0)	2 (0)	1.96 (0.17–22.7)
Medical prescription	102 (12)	120 (14)	0.86 (0.62–1.19)	100 (12)	136 (15)	0.71 (0.51–0.97)
Frequency						
<1/day	83 (10)	58 (7)	1.39 (0.93–2.06)	49 (6)	72 (8)	0.70 (0.46–1.06)
=1/day	54 (7)	90 (10)	0.59 (0.39–0.89)	43 (5)	40 (5)	0.88 (0.53–1.45)
>1/day	4 (0)	13 (1)	0.32 (0.10–1.03)	8 (1)	18 (2)	0.53 (0.22–1.30)
Duration (years)						
<5	33 (4)	43 (5)	0.66 (0.38–1.13)	38 (5)	56 (6)	0.70 (0.43–1.13)
5–10	23 (3)	41 (5)	0.49 (0.27–0.90)	16 (2)	19 (2)	0.88 (0.40–1.93)
>10	85 (10)	81 (9)	1.14 (0.79–1.65)	49 (6)	64 (7)	0.70 (0.45–1.09)
Recency						
Former use	66 (8)	59 (7)	1.11 (0.73–1.67)	81 (10)	94 (11)	0.82 (0.58–1.18)
Current use	77 (9)	107 (12)	0.70 (0.48–1.00)	26 (3)	49 (6)	0.52 (0.30–0.91)
Current use ≤10 years	32 (4)	55 (6)	0.54 (0.32–0.90)	10 (1)	21 (2)	0.41 (0.17–1.00)
Current use >10 years	43 (5)	52 (6)	0.85 (0.52–1.40)	16 (2)	28 (3)	0.61 (0.30–1.23)
Former use ≤10 years	24 (3)	29 (3)	0.64 (0.34–1.22)	44 (5)	54 (6)	0.88 (0.55–1.41)
Former use >10 years	42 (5)	29 (3)	1.60 (0.94–2.71)	33 (4)	36 (4)	0.76 (0.44–1.31)

¹Adjusted for age, family history of cancer at first degree, race, educational level, history of prostatitis, WHR.

backgrounds) was associated to prostate cancer. To our knowledge, there is no evidence of such an association in the literature.

Many observational studies investigated the potential protective effect of NSAIDs in cancer and there is striking evidence in colorectal cancer through the diminution of adenomas incidence (preneoplastic state) in group of patients taking NSAIDs, especially anti-COX-2 or aspirin [32–34]. In prostate cancer, results were less convincing especially among nonaspirin NSAIDs users. Considering aspirin use, our results were consistent with those of recent meta-analyses that reported a modest 5–15% reduction in prostate cancer risk associated with aspirin use [12, 14–17]. A recent cohort study observed that low dose of aspirin was associated with a decreased risk of prostate cancer (HR 0.64, 95% CI 0.48–0.86) especially after at least 5 years of use (HR 0.42, 95% CI 0.21–0.91) [35]. The Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort also showed that daily aspirin use for at least 5 years was associated to a 15% risk reduction of prostate cancer [36].

Regarding NA-NSAIDs, results are less convincing in the literature. Our results are consistent with three studies reaching statistical significance with inverse association (OR 0.71, 95% CI 0.58–0.86) [21, 23, 24] with neither duration nor frequency-related trends. A study using the Danish registry nationwide data found a slightly increased prostate cancer risk among NA-NSAIDs users (OR 1.13,

95% CI 1.10–1.15) [35], concurring with two Finnish studies, one nationwide [37] and one conducted within the Finnish Prostate Cancer Screening Trial [20], that found an increased risk of prostate cancer associated with NA-NSAIDs use, but no apparent trends with either increasing cumulative dose or duration of NA-NSAIDs use, not supporting causal relationship between NA-NSAIDs use and prostate cancer risk. All these positive associations could have been due to reverse causation bias and detection bias, exposing to the risk of false-positive associations. Also, administrative data often lack information about confounding factors and sometimes no latency is taken into account. Due to important heterogeneity in studies, meta-analysis had failed to show inverse associations of NA-NSAIDs use on prostate cancer [14–16, 29].

Considering grade of cancer, we reported a decreased risk of aggressive prostate cancer occurrence in patients using all type of NSAIDs (high Gleason score, OR 0.62, 95% CI 0.41–0.95 vs. intermediate or low Gleason score, OR 0.82, 95% CI 0.64–1.06). This is in agreement with one study finding significant inverse association of daily aspirin taken in the 12 previous months with highly aggressive tumors with Gleason score ≥7 or Stage III or IV (OR 0.88, 95% CI 0.78–0.99 vs. less aggressive tumors OR 0.94, 95% CI 0.85–1.04) and another showing significant inverse association with all type of NSAID use and tumors with Gleason score ≥7 (OR 0.80, 95% CI 0.64–0.99) versus no association for Gleason score <7

Table 5. Associations between NSAIDs use and prostate cancer risk according to Gleason score.

	Low- or intermediate-grade prostate cancer Gleason score ≤ 7 (3 + 4)			High-grade prostate cancer Gleason score ≥ 7 (4 + 3)	
	Controls <i>n</i> = 879 (%)	Cases <i>n</i> = 623 (%)	OR (95% CI) ¹	Cases <i>n</i> = 183 (%)	OR (95% CI) ¹
All-NSAIDs					
Nonuser	593 (67)	446 (72)	1.00	140 (77)	1.00
Ever-user	272 (31)	175 (28)	0.82 (0.64–1.06)	42 (23)	0.62 (0.41–0.95)
Preferential anti-COX-1	186 (21)	126 (20)	0.88 (0.66–1.18)	33 (18)	0.77 (0.49–1.21)
Preferential anti-COX-2	57 (6)	25 (4)	0.48 (0.28–0.84)	5 (3)	0.33 (0.11–0.94)
Aspirin	166 (19)	113 (18)	0.89 (0.66–1.21)	29 (16)	0.77 (0.48–1.24)
NA-NSAIDs	143 (16)	86 (14)	0.78 (0.56–1.09)	18 (10)	0.49 (0.27–0.89)

¹Adjusted for age, family history of cancer at first degree, race, educational level, history of prostatitis, WHR.**Table 6.** Associations between NSAIDs use and prostate cancer risk according to personal history of prostatitis.

	No history of prostatitis (<i>n</i> = 1551)			History of prostatitis (<i>n</i> = 147)		
	Cases <i>n</i> = 735 (%)	Controls <i>n</i> = 816 (%)	OR (95% CI) ¹	Cases <i>n</i> = 84 (%)	Controls <i>n</i> = 63 (%)	OR (95% CI) ¹
All-NSAIDs						
Nonuser	534 (73)	561 (69)	1.00	62 (74)	32 (51)	1.00
Ever-user	198 (27)	241 (30)	0.85 (0.67–1.09)	22 (26)	31 (49)	0.32 (0.15–0.71)
Aspirin	130 (18)	152 (19)	0.91 (0.68–1.22)	13 (15)	14 (22)	0.43 (0.17–1.14)
NA-NSAIDs	96 (13)	123 (15)	0.82 (0.59–1.12)	11 (13)	20 (32)	0.21 (0.07–0.59)

¹Adjusted for age, family history of cancer at first degree, race, educational level, WHR.

(OR 0.90, 95% CI 0.77–1.04). The Danish study showed no real trend considering Gleason score [35]. Regarding anti-COX-2 activity, no special effect was found in the literature [38], except one case-control study focusing on coxibs that found a 55% significant decreased risk of prostate cancer, which is consistent with our findings [39].

Interestingly, the inverse association observed with all-NSAIDs use was more pronounced in men with a personal history of prostatitis reinforcing the hypothesis that inflammation provides favorable conditions for carcinogenesis [40, 41].

In conclusion, our study provides convincing evidence that a frequent and chronic NSAIDs use decreased the risk of prostate cancer, especially aggressive prostate cancer. The specific decreased risk observed among men with a personal history is an additional evidence that targeting chronic inflammation may help preventing prostate carcinogenesis.

Acknowledgments

We would like to thank the clinical research nurses who were in charge of participants' interview, anthropometric measurements, and biological sample collection (Anne-Laure Astolf, Coline Bernard, Oriane Boyer, Marie-Hélène

De Campo, Sandrine Margaroli, Louise N'Diaye, Sabine Perrier-Bonnet). We also would like to thank Christian Prad and Nadine Soller for help with patient medical data collection within the Hérault Cancer Registry (Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France). Finally, we are grateful to the EPICAP study group.

Urologists: Drs Didier Ayuso, Bruno Ségui, Vincent Abd El Fattah (Centre Hospitalier Bassin de Thau, Sète, France); Alain Guillaume, Jean-Paul Constans, Olivier Delbos, Pierre Lanfray, Damien Rizet, Etienne Cuénant (Cabinet Urologie du Polygone, Montpellier, France); Michel Locci (Centre Hospitalier, Béziers, France); Etienne Cuénant (Clinique Ste Thérèse, Sète, France); Nicolas Drianno, Bernard Marc, Paulo Soares (Polyclinique Saint Privat, Béziers, France); Antoine Faix, Samer Abdel Hamid, Bruno Ségui (Service urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France); Samer Abdel Hamid (Clinique Saint Louis, Ganges, France); Thibaut Murez, Grégoire Poinas, Laurent Cabaniols, Maxime Robert, Rodolphe Thuret (Centre Hospitalo-Universitaire Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France).

Pathologists: Drs Didier Brel, Lysiane Schweizer, Philippe Nayraud, C. Lecam-Savin (Béziers); Roland Daniel, Jean Baptiste Perdiguou, Chantal Compan, Mireille Granier, A Granier, Ruth Borges-Reis, A Badi, Jean Louis Bouzigues, Elisabeth Broquerie, Joëlle Simony, Frédéric Bibeau, Pierre

Baldet, Isabelle Serre, Valérie Costes (Centre Hospitalo-Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier), Marie Laure Gaume (Sète).

Biologists: Drs F. Montels (Service de Biologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France); and Labosud laboratories: Drs François et Pascal Dumas (Béziers, France); Martine Buono (Sète, France); Isabelle Bonnet-Ille (Lodeve, France); Georges Ruiz (Lund, France); Didier Paléirac (Clermont-l'Hérault, France).

Conflicts of Interest

All authors have completed and submitted the ICMJ form for disclosure of potential conflicts of interest. No financial disclosures were reported.

References

- Torre, L. A., F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 65:87–108.
- Grosclaude, P., A. Baldet, L. Daubisse-Malriat, L. Remontet, N. Leone, N. Bossard, et al. 2015. réseau Francim [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Progres. En. Urol. J. Assoc. Française Urol. Soc. Française Urol.* 25:536–542.
- Balkwill, F., and A. Mantovani. 2001. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357:539–545.
- Coussens, L. M., and Z. Werb. 2002. Inflammation and cancer. *Nature* 420:860–867.
- Mantovani, A., P. Allavena, A. Sica, and F. Balkwill. 2008. Cancer-related inflammation. *Nature* 454:436–444.
- Thapa, D., and R. Ghosh. 2015. Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochem. Pharmacol.* 94:53–62.
- De Marzo, A. M., E. A. Platz, S. Sutcliffe, J. Xu, H. Grönberg, C. G. Drake, et al. 2007. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 7: 256–269.
- Gurel, B., M. S. Lucia, I. M. Thompson, P. J. Goodman, C. M. Tangen, A. R. Kristal, et al. 2014. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 23:847–856.
- Thun, M. J., S. J. Henley, and C. Patrono. 2002. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J. Natl. Cancer Inst.* 94:252–266.
- Gupta, S., M. Srivastava, N. Ahmad, D. G. Bostwick, and H. Mukhtar. 2000. Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate* 42:73–78.
- Patrignani, P., and C. Patrono. 2015. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim. Biophys. Acta* 1851:422–432.
- Bosetti, C., V. Rosato, S. Gallus, J. Cuzick, and C. La Vecchia. 2012. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 23:1403–1415.
- Bosetti, C., V. Rosato, S. Gallus, and C. La Vecchia. 2014. Aspirin and prostate cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 202:93–100.
- Mahmud, S. M., E. L. Franco, and A. G. Aprikian. 2010. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 127:1680–1691.
- Liu, Y., J.-Q. Chen, L. Xie, J. Wang, T. Li, Y. He, et al. 2014. Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 12:55.
- Wang, X., Y. Lin, J. Wu, Y. Zhu, X. Xu, X. Xu, et al. 2014. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and prostate cancer risk. *World J. Surg. Oncol.* 12:304.
- Huang, T.-B., Y. Yan, Z.-F. Guo, X.-L. Zhang, H. Liu, J. Geng, et al. 2014. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int. Urol. Nephrol.* 46:1715–1728.
- García Rodríguez, L. A., and A. González-Pérez. 2004. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 13:649–653.
- Murad, A. S., L. Down, G. Davey Smith, J. L. Donovan, J. Athene Lane, F. C. Hamdy, et al. 2011. Associations of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug and paracetamol use with PSA-detected prostate cancer: findings from a large, population-based, case-control study (the ProtecT study). *Int. J. Cancer* 128:1442–1448.
- Veltonmäki, T., T. J. Murtola, L. Mänttinen, K. Taari, U.-H. Stenman, T. L. J. Tammela, et al. 2014. Prostate cancer risk and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br. J. Cancer* 111:1421–1431.
- Dasgupta, K., D. Di Cesar, J. Ghosh, R. Rajan, S. Mahmud, and E. Rahme. 2006. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer occurrence. *Cancer J.* 12:130–135.
- Jacobs, E. J., C. Rodríguez, A. M. Mondul, C. J. Connell, S. J. Henley, E. E. Calle, et al. 2005. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 97:975–980.

23. Mahmud, S. M., E. L. Franco, D. Turner, R. W. Platt, P. Beck, D. Skarsgard, et al. 2011. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a population-based nested case-control study. *PLoS ONE* 6:e16412.
24. Platz, E. A., S. Rohrmann, J. D. Pearson, M. M. Corrada, D. J. Watson, A. M. De Marzo, et al. 2005. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore longitudinal study of aging. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 14:390–396.
25. Brasky, T. M., C. M. Velicer, A. R. Kristal, U. Peters, J. D. Potter, and E. White. 2010. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk in the VITamins and lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 19:3185–3188.
26. Perron, L., I. Bairati, L. Moore, and F. Meyer. 2003. Dosage, duration and timing of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of prostate cancer. *Int. J. Cancer* 106:409–415.
27. Salinas, C. A., E. M. Kwon, L. M. FitzGerald, Z. Feng, P. S. Nelson, E. A. Ostrander, et al. 2010. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 172:578–590.
28. Vidal, A. C., L. E. Howard, D. M. Moreira, R. Castro-Santamaria, G. L. Andriole, and S. J. Freedland. 2015. Aspirin, NSAIDs, and risk of prostate cancer: results from the REDUCE study. *Clin. Cancer Res.* 21:756–762.
29. Jafari, S., M. Etminan, and K. Afshar. 2009. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Can. Urol. Assoc. J.* 3:323–330.
30. Menegaux, F., A. Anger, H. Randrianasolo, C. Mulot, P. Laurent-Puig, F. Iborra, et al. 2014. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. *BMC Cancer* 14:106.
31. REGISTRE DES TUMEURS DE L'HERAULT [Internet]. Available at <http://www.registre-tumeurs-herault.fr/> (accessed 12 April 2017).
32. Baron, J. A., B. F. Cole, R. S. Sandler, R. W. Haile, D. Ahnen, R. Bresalier, et al. 2003. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N. Engl. J. Med.* 348:891–899.
33. Arber, N., J. Spicak, I. Rácz, M. Zavoral, A. Breazna, P. Gerletti, et al. 2011. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. *Am. J. Gastroenterol.* 106:1135–1146.
34. Bertagnolli, M. M., C. J. Eagle, A. G. Zauber, M. Redston, A. Breazna, K. Kim, et al. 2009. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 2:310–321.
35. Skriver, C., C. Dehlendorff, M. Borre, K. Brasso, H. T. Sorensen, J. Hallas, et al. 2016. Low-dose aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer risk: a nationwide study. *Cancer Causes Control* 27:1067–1079.
36. Jacobs, E. J., M. J. Thun, E. B. Bain, C. Rodriguez, S. J. Henley, and E. E. Calle. 2007. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 99:608–615.
37. Veitonmäki, T., T. L. J. Tammela, A. Auvinen, and T. J. Murtola. 1990. Use of aspirin, but not other non-steroidal anti-inflammatory drugs is associated with decreased prostate cancer risk at the population level. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 49:938–945.
38. Vinogradova, Y., C. Coupland, and J. Hippisley-Cox. 2011. Exposure to cyclooxygenase-2 inhibitors and risk of cancer: nested case-control studies. *Br. J. Cancer* 105:452–459.
39. Harris, R. E., J. Beebe-Donk, and G. A. Alshafie. 2007. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies. *Subcell. Biochem.* 42:193–212.
40. Font-Burgada, J., B. Sun, and M. Karin. 2016. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame. *Cell Metab.* 23:48–62.
41. Boehm, K., R. Valdivieso, M. Meskawi, A. Lancher, J. Schiffmann, M. Sun, et al. 2016. Prostatitis, other genitourinary infections and prostate cancer: results from a population-based case-control study. *World J. Urol.* 34:425–430.

Annexe C. Liste des Codes CCAM Version 20 correspondant aux actes nécessaires à la preuve histologique du cancer du sein.

Code	Acte
QZHA001	Biopsie dermoépidermique, par abord direct
QZHA005	Biopsie des tissus souscutanés susfasciaux, par abord direct
QEHB001	Ponction ou cytoponction de lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée sans guidage
QEHJ003	Ponction ou cytoponction d'une lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage échographique
QEHJ002	Ponction ou cytoponction de plusieurs lésions de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage échographique
QEHH003	Ponction ou cytoponction de lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage radiologique
QEHB002	Biopsie de lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée sans guidage
QEHJ001	Biopsie d'une lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage échographique
QEHJ005	Biopsie de plusieurs lésions de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage échographique
QEHH001	Biopsie de lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage radiologique
QEHJ006	Biopsie de lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
QEHJ004	Macrobiopsie sous vide de lésion de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage échographique
QEHH002	Macrobiopsie sous vide de lésion de la glande mammaire sur table dédiée, par voie transcutanée avec guidage mammographique
QEHH015	Macrobiopsie sous vide de lésion de la glande mammaire sur système accessoire, par voie transcutanée avec guidage mammographique
QEHA002	Biopsie de lésion de la glande mammaire, par abord direct
QEHA001	Biopsie de la plaque aréolomamelonnaire
QHP002	Frottis unilatéral ou bilatéral d'un écoulement mamelonnaire
QZJB002	Évacuation de collection superficielle et/ou profonde de la peau et des tissus mous, par voie transcutanée sans guidage
QZJA009	Évacuation de collection superficielle de la peau, par abord direct
QZJA011	Évacuation de collection profonde de la peau et des tissus mous, par abord direct
QZJB001	Évacuation de collection de la glande mammaire, par voie transcutanée sans guidage
QZJB001	Évacuation de collection de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
QZJB002	Évacuation de collection de la glande mammaire, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
QZJA001	Évacuation de collection de la glande mammaire, par abord direct
QEFA004	Tumorectomie du sein
QEFA001	Tumorectomie du sein avec curage lymphonodal axillaire
QEFA017	Mastectomie partielle
QEFA008	Mastectomie partielle avec curage lymphonodal axillaire
QEFA016	Exérèse de conduit lactifère [Exérèse de canal galactophore] [Pyramidectomie mammaire]
QEFA007	Mastectomie souscutanée avec exérèse de la plaque aréolomamelonnaire
QEFA006	Exérèse de tissu mammaire ectopique ou de glande mammaire aberrante [sein sumuméraire]
QEFA019	Mastectomie totale
QEFA020	Mastectomie totale avec conservation des pectoraux et curage lymphonodal axillaire
QEFA005	Mastectomie totale avec exérèse des pectoraux et curage lymphonodal axillaire
QEFA010	Mastectomie totale avec curages lymphonodaux axillaire et supraclaviculaire
QEFA003	Mastectomie totale avec curages lymphonodaux axillaire et parasternal [mammaire interne]
QEFA012	Mastectomie totale élargie en surface, avec autogreffe cutanée
QEFA013	Mastectomie totale élargie en surface, avec lambeau pédiculé de muscle grand dorsal ou lambeau parascapulaire
QEFA015	Mastectomie totale élargie en surface, avec lambeau libre musculocutané
QEFA009	Exérèse du mamelon
QEFA018	Exérèse de la plaque aréolomamelonnaire
ZZQL013	Détection radio-isotopique préopératoire de lésion par injection transcutanée intratumorale ou péritumorale, avec détection radio-isotopique peropératoire
ZZHJ006	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH004	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH006	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ002	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ003	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie intracavitaire avec guidage échographique
ZZHJ021	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH011	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH009	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ018	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ020	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie intracavitaire avec guidage échographique
ZZHB002	Biopsie de lésion superficielle, par voie transcutanée sans guidage
ZZHJ001	Biopsie d'un organe superficiel sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHJ022	Biopsie d'un organe superficiel sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHJ013	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH001	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH008	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ009	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHH012	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH010	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ017	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ010	Biopsie d'un organe profond, par voie intracavitaire avec guidage échographique
ZZQL010	Détection peropératoire de lésion après injection de produit radio-isotopique
ZZHA001	Prélèvement peropératoire pour examen cytologique et/ou anatomopathologique extemporané

Annexe D. Liste des Codes CCAM Version 20 correspondant aux actes nécessaires à la preuve histologique du cancer colorectal.

Code	Acte
HGQE005	Entéroscopie iléale [Iléoscopie]
HHQE004	Coloscopie partielle au-delà du côlon sigmoïde
HHQE005	Coloscopie totale avec visualisation du bas-fond cæcal, sans franchissement de l'orifice iléocolique
HHQE002	Coloscopie totale, avec franchissement de l'orifice iléocolique
HHQE003	Exploration complète du côlon après colectomie droite, par endoscopie
HJQE001	Rectosigmoïdoscopie
HJQE002	Rectoscopie au tube rigide
HLHB001	Biopsie du foie, par voie transcutanée sans guidage
HLHJ003	Biopsie non ciblée du foie, par voie transcutanée avec guidage échographique
HLHJ006	Biopsie du foie sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
HLHH006	Biopsie du foie sur une cible, par voie transcutanée avec guidage scanographique
HLHJ005	Biopsie du foie sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage échographique
HLHH007	Biopsie du foie sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
HLHH001	Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, sans prise de pression intraveineuse
ZCQC002	Exploration de la cavité abdominale, par cœlioscopie [Cœlioscopie exploratrice]
ZCQA001	Exploration de la cavité abdominale, par laparotomie [Laparotomie exploratrice]
HJQD001	Examen du rectum sous anesthésie générale, par voie anale
HGCC015	Iléocolostomie de dérivation [Anastomose iléocolique sans exérèse intestinale], par cœlioscopie
HGCA005	Iléocolostomie de dérivation [Anastomose iléocolique sans exérèse intestinale], par laparotomie
HHAE001	Dilatation d'une sténose du côlon et/ou du rectum, par endoscopie
HHLH001	Pose d'une endoprothèse du côlon, avec guidage radiologique
HHLE005	Pose d'une endoprothèse du côlon, par coloscopie
HHGE010	Ablation d'une endoprothèse du côlon, par coloscopie
HLHH005	Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, avec prise de pression intraveineuse
HHNE004	Séance de destruction de lésion du côlon et/ou du rectum sans laser, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHNE001	Séance de destruction de lésion du côlon et/ou du rectum sans laser, par coloscopie totale
HHNE003	Séance de destruction de lésion du côlon et/ou du rectum avec laser, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHNE002	Séance de destruction de lésion du côlon et/ou du rectum avec laser, par coloscopie totale
HHFE001	Exérèse de 1 à 3 polypes de moins de 1cm de diamètre du côlon et/ou du rectum, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHFE002	Exérèse de 1 à 3 polypes de moins de 1cm de diamètre du côlon et/ou du rectum, par coloscopie totale
HHFE005	Exérèse d'un polype de plus de 1cm de diamètre ou de 4 polypes ou plus du côlon et/ou du rectum, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHFE004	Exérèse d'un polype de plus de 1cm de diamètre ou de 4 polypes ou plus du côlon et/ou du rectum, par coloscopie totale
HHFC001	Exérèse de polype du côlon par coloscopie, avec contrôle cœlioscopique
HHFE006	Séance de mucosectomie rectocolique, par endoscopie
HHSE004	Hémostase de lésion du côlon sans laser, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHSE002	Hémostase de lésion du côlon sans laser, par coloscopie totale
HHSE001	Hémostase de lésion du côlon avec laser, par rectosigmoïdoscopie ou par coloscopie partielle
HHSE003	Hémostase de lésion du côlon avec laser, par coloscopie totale
HHCC007	Colostomie cutanée, par cœlioscopie
HHCA002	Colostomie cutanée, par laparotomie
HHCC011	Colocolostomie de dérivation [Anastomose colocolique sans exérèse colique], par cœlioscopie
HHCA003	Colocolostomie de dérivation [Anastomose colocolique sans exérèse colique], par laparotomie
HHPC002	Colotomie à visée thérapeutique, par cœlioscopie
HHPA001	Colotomie à visée thérapeutique, par laparotomie
HHFA026	Colectomie droite sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA009	Colectomie droite avec rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA008	Colectomie droite avec rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA023	Colectomie transverse, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA014	Colectomie gauche sans libération de l'angle colique gauche, sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA017	Colectomie gauche sans libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA010	Colectomie gauche sans libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA024	Colectomie gauche avec libération de l'angle colique gauche, sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA006	Colectomie gauche avec libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA002	Colectomie gauche avec libération de l'angle colique gauche, avec rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA021	Colectomie totale avec conservation du rectum, sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA005	Colectomie totale avec conservation du rectum, sans rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA022	Colectomie totale avec conservation du rectum, avec anastomose iléorectale, par laparotomie
HHFA004	Colectomie totale avec conservation du rectum, avec anastomose iléorectale, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA030	Coloproctectomie totale sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HHFA029	Coloproctectomie totale sans rétablissement de la continuité, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HHFA031	Coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale, par laparotomie
HHFA028	Coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie

Annexe D. (suite)

Code	Acte
HJND001	Destruction de lésion du rectum, par voie anale
HJFD002	Exérèse de tumeur du rectum, par voie anale
HJFA003	Exérèse de tumeur du rectum, par abord transsphinctérien
HJFA018	Exérèse de tumeur du rectum, par abord transsacrococcygien [de Kraske]
HJFC031	Résection rectosigmoïdienne dépassant le cul-de-sac de Douglas, sans rétablissement de la continuité, par cœlioscopie
HJFA011	Résection rectosigmoïdienne dépassant le cul-de-sac de Douglas, sans rétablissement de la continuité, par laparotomie
HJFA002	Résection rectosigmoïdienne avec anastomose colorectale intrapéritonéale, par laparotomie
HJFA004	Résection rectosigmoïdienne avec anastomose colorectale intrapéritonéale, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
HJFA006	Résection rectosigmoïdienne par laparotomie, avec anastomose coloanale par voie anale ou par abord transsphinctérien
HJFA017	Résection rectosigmoïdienne par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie, avec anastomose coloanale par voie anale
HJFA001	Résection rectocolique avec abaissement colique rétrorectal par laparotomie, avec anastomose colorectale par voie anale
HJFA005	Amputation du rectum, par abord périnéal
HJFA007	Amputation du rectum, par laparotomie et par abord périnéal
HJFA019	Amputation du rectum, par cœlioscopie ou par laparotomie avec préparation par cœlioscopie et par abord périnéal
HJFA014	Exérèse de moignon rectal résiduel, par abord périnéal
HJFC023	Proctectomie secondaire par cœlioscopie avec anastomose iléoanale par voie transanale, après colectomie totale initiale
HJFA012	Proctectomie secondaire par laparotomie avec anastomose iléoanale par voie transanale, après colectomie totale initiale
HJSD001	Hémostase secondaire à un acte sur le rectum
ZZHJ006	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH004	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH006	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ002	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ003	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie intracavitaire avec guidage échographique
ZZHJ021	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH011	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH009	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ018	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ020	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie intracavitaire avec guidage échographique
ZZHJ013	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH001	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH008	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ009	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ019	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH012	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH010	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ017	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ010	Biopsie d'un organe profond, par voie intracavitaire avec guidage échographique
HGQE004	Entéroscopie jéjunale et/ou iléale peropératoire
HHQE001	Coloscopie peropératoire
HZHE002	Biopsie et/ou brossage cytologique de la paroi du tube digestif ou de conduit biliopancréatique, au cours d'une endoscopie diagnostique
HZHE005	Macrobiopsie de la paroi du tube digestif, au cours d'une endoscopie diagnostique
HZHE004	Coloration et/ou tatouage de la paroi du tube digestif, au cours d'une endoscopie diagnostique
HZHE001	Prélèvement pour analyse biologique, au cours d'une endoscopie diagnostique des voies digestives
HGCA004	Entérostomie ou colostomie cutanée de protection, au cours d'une résection intestinale avec rétablissement de la continuité
HGMA003	Confection d'un réservoir iléal ou colique, au cours d'une anastomose iléoanale ou coloanale
HPHB003	Ponction d'un épanchement péritonéal, par voie transcutanée
HHCC001	Suture de plaie ou de perforation du côlon, par cœlioscopie
HHCA001	Suture de plaie ou de perforation du côlon, par laparotomie
HJCD002	Suture de plaie du rectum par voie anale, sans réparation du muscle sphincter externe de l'anus
HJCD001	Suture de plaie du rectum par voie anale, avec réparation du muscle sphincter externe de l'anus
HJCC001	Suture de plaie ou de perforation intrapéritonéale du rectum, par cœlioscopie
HJCA001	Suture de plaie ou de perforation intrapéritonéale du rectum, par laparotomie

Annexe E. Liste des Codes CCAM Version 20 correspondant aux actes nécessaires à la preuve histologique et/ou au traitement du cancer de la prostate.

Code	Acte
JGHB001	Ponction-cytoaspiration de la prostate, par voie transrectale ou transpérinéale
JGHD001	Biopsie de la prostate, par voie transrectale avec guidage au doigt
JGHJ001	Biopsie de la prostate, par voie transrectale avec guidage échographique
JGHB002	Biopsie de la prostate, par voie transpérinéale avec guidage au doigt
JGHJ002	Biopsie de la prostate, par voie transpérinéale avec guidage échographique
ZZHJ006	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH004	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH006	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ002	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ003	Ponction ou cytoponction d'un organe profond sur une cible, par voie intracavitaire avec guidage échographique
ZZHJ021	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH011	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH009	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ018	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHJ020	Ponction ou cytoponction d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie intracavitaire avec guidage échographique
ZZHJ013	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage échographique
ZZHH001	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH008	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ009	Biopsie d'un organe profond sur une cible, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
ZZHH012	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage radiologique
ZZHH010	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ017	Biopsie d'organe profond sur plusieurs cibles, par voie transcutanée avec guidage scanographique
ZZHJ010	Biopsie d'un organe profond, par voie intracavitaire avec guidage échographique
JGNJ900	Destruction de lésion de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité, par voie rectale
JGND002	Cryothérapie de la prostate
JGJB001	Évacuation de collection de la prostate, par voie transrectale ou transpérinéale avec guidage au doigt
JGFA016	Résection ou marsupialisation de collection de la prostate ou de diverticule de l'urètre, par urétrocystoscopie
JGFA015	Résection d'une hypertrophie de la prostate, par urétrocystoscopie
JGFA014	Résection palliative de la prostate [Recalibrage de l'urètre], par urétrocystoscopie
JGFA005	Adénomectomie transvésicale de la prostate, par laparotomie
JGFA009	Adénomectomie rétopubienne ou transcapsulaire de la prostate, par laparotomie
JGFA007	Exérèse rétrovésicale ou transvésicale de l'utricule de la prostate, par laparotomie
JGFC045	Exérèse des vésicules séminales, par coelioscopie
JGFA008	Exérèse des vésicules séminales, par laparotomie
JGFC001	Vésiculoprostatectomie totale, par coelioscopie
JGFA006	Vésiculoprostatectomie totale, par laparotomie
JGFA011	Vésiculoprostatectomie totale, par abord périnéal
JDFA024	Vésiculo-prostato-cystectomie totale, par laparotomie
JDFA023	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée, par laparotomie
JDFA025	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transintestinale par anse non détubulée, par laparotomie
JDFA020	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transintestinale par anse détubulée continente, par laparotomie
JDFA019	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec anastomose urétérocolique directe, par laparotomie
JDFA022	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec anastomose urétérocolique et confection d'un réservoir détubulé rectosigmoïdien ou iléo-recto-sigmoïdien, par laparotomie
JDFA021	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec entérocystoplastie de remplacement [néovessie] orthotopique par anse détubulée, par laparotomie
ZZHA001	Prélèvement peropératoire pour examen cytologique et/ou anatomopathologique extemporané

Annexe F. Liste des codes CIP 13 des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Nom	Code CIP 13	Classe thérapeutique
ZYTIGA 250MG CPR 120	3 400 921 749 748	CLASSE NON DETERMINEE
GONAPEPTYL 0,1 MG/1 ML (TRIPTORELINE) 1 BOITE DE 7	3 400 939 262 123	CLASSE NON DETERMINEE
ESTRACYT 140MG GELULE 40	3 400 932 382 743	TOUS AUTRES ANTINEOPLASIQUES
ESTRACYT 140MG GELULE 100	3 400 932 297 955	TOUS AUTRES ANTINEOPLASIQUES
ELIGARD 45MG PDR ET SOL INJ 1	3 400 938 263 381	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
BIGONIST 6,3MG IMPLANT INJ 1	3 400 933 638 788	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
SUPREFACT 6MG/6ML SOL INJ 2/6 ML	3 400 932 850 556	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
DECAPEPTYL 0,1MG PDR ET SOL INJ 49	3 400 932 850 266	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ENANTONE LP 11,25MG PDR INJ + NEC 1/130 MG	3 400 937 575 317	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ENANTONE LP 3,75MG PDR INJ + NEC 1/44,15 MG	3 400 937 575 256	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ELIGARD 22,5MG PDR ET SOL INJ 1	3 400 936 690 929	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ELIGARD 7,5MG PDR ET SOL INJ 1	3 400 936 690 868	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ENANTONE LP 11,25MG PDR INJ 1/130 MG	3 400 934 125 423	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ZOLADEX 10,8MG IMPLANT INJ 1	3 400 933 963 811	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
DECAPEPTYL LP 3MG PDR ET SOL INJ 1	3 400 933 943 769	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
SALVACYL LP 11,25MG PDR+SOL INJ 1	3 400 938 081 459	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
DECAPEPTYL LP 22,5MG PDR+SOL INJ 1	3 400 939 890 173	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ZOLADEX 3,6MG IMPLANT INJ 1	3 400 932 932 672	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
GONAPEPTYL LP 3,75MG PDR ET SOL INJ 1	3 400 935 844 675	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ENANTONE LP 3,75MG PDR INJ 1/44,15 MG	3 400 933 129 125	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
DECAPEPTYL LP 11,25MG PDR+SOL INJ 1	3 400 934 125 652	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
DECAPEPTYL 3,75MG/2ML PDR SOL 1	3 400 932 850 037	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
LUCRIN 5MG/ML SOL INJ 1/2,8 ML	3 400 932 829 217	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
SUPREFACT 1MG/ML SOL NASALE 1/10 ML	3 400 932 879 243	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
SUPREFACT 1MG/ML SOL NASALE 4/10 ML	3 400 932 850 617	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
FIRMAGON 120MG PDR ET SOL INJ 2	3 400 939 432 748	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
FIRMAGON 80MG PDR ET SOL INJ 1	3 400 939 432 687	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
ENANTONE LP 30MG INJ SER 1/270 MG	3 400 938 458 381	ANALOGUES CYTOSTATIQUES DU FACTEUR DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES
FASLODEX 250MG/5ML SOL INJ 1/5 ML	3 400 936 349 001	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ITA 50MG CPR 1/1,5 G	3 400 949 467 020	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ACT 50MG CPR 30	3 400 937 728 263	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ZEN 50MG CPR 30	3 400 937 938 402	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE PHR LAB 50MG CPR 30	3 400 949 133 581	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE BGA 50MG CPR 20	3 400 934 232 732	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE BGA 100MG CPR 60	3 400 934 201 684	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE GGA 50MG CPR 20	3 400 936 218 895	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE ARW 100MG CPR 60	3 400 938 844 597	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE ARW 50MG CPR 20	3 400 938 844 368	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE DCIP 50MG CPR 30	3 400 938 480 733	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE EG 250MG CPR 30	3 400 935 387 639	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ZYD 50MG CPR 30	3 400 921 957 754	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE ZEN 50MG CPR 20	3 400 937 466 516	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE SDZ 50MG CPR 20	3 400 937 665 995	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
PROSTADIREX 250MG CPR GI 30	3 400 934 777 547	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE RBX 50MG CPR 30	3 400 937 853 842	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES

Annexe F. (suite)

Nom	Code CIP 13	Classe thérapeutique
ORMANDYL 50MG CPR GI 30	3 400 937 853 323	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE BGA 50MG CPR 30	3 400 937 851 770	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ISD 50 MG CPR 30	3 400 949 892 907	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE EVO 50MG CPR 30	3 400 939 318 516	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE TVC 100MG CPR 60	3 400 938 206 203	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE TVC 50MG CPR 20	3 400 938 205 251	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
EULEXINE 250MG CPR 30	3 400 932 851 508	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE TVC 50MG CPR 30	3 400 938 407 815	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE KBI 50MG CPR 30	3 400 937 577 038	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE EG 100MG CPR 60	3 400 936 945 814	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE MYL 100MG CPR 60	3 400 936 935 297	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE IVX 250MG CPR 30	3 400 936 039 117	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE GGA 250MG CPR 30	3 400 936 415 447	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
KALIALE 50MG CPR 20	3 400 936 681 583	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE TVC 250MG CPR 30	3 400 936 115 729	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE MYP 50MG CPR 30	3 400 938 748 925	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE QUA 50MG CPR 30	3 400 938 747 683	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE SDZ 50MG CPR 30	3 400 938 520 347	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
ANANDRON 150MG CPR 30	3 400 933 264 529	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE ARW 250MG CPR 30	3 400 935 880 055	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE CRT 250MG CPR 30	3 400 935 611 475	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CASODEX 50MG CPR 30	3 400 933 916 336	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
ANDROCUR 50MG CPR 20	3 400 932 351 008	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
ANDROCUR 100MG CPR 60	3 400 934 041 754	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CASODEX 50MG CPR (AIP BBA ES) 30	3 400 949 014 507	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE SDZ 100MG CPR 60	3 400 937 506 120	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE EG 50MG CPR 20	3 400 936 269 705	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE BAYER 250MG CPR 30	3 400 935 134 967	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE BGA 250MG CPR 30	3 400 935 342 805	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ZYF 50MG CPR 30	3 400 938 600 162	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ALM 50MG CPR 1/1,5 G	3 400 938 588 293	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
ANANDRON 50MG CPR 90	3 400 932 882 724	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE MYL 250MG CPR 30	3 400 935 254 016	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE ZEN 100MG CPR 60	3 400 941 607 523	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
CYPROTERONE MYL 50MG CPR 20	3 400 934 090 141	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
FLUTAMIDE MSD 250MG CPR 30	3 400 934 949 654	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE RTP 50MG CPR 30	3 400 938 439 861	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE CRT 50MG CPR 30	3 400 938 439 113	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE MYL 50MG CPR 30	3 400 938 432 886	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ALT 50MG CPR 30	3 400 938 431 247	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE HXL 50MG CPR 30	3 400 938 430 875	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ARW 50MG CPR 30	3 400 938 430 646	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE ARW 50MG CPR 30	3 400 938 430 356	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES
BICALUTAMIDE EG 50MG CPR 30	3 400 937 611 657	ANTIANDROGENES CYTOSTATIQUES

Annexe G. Liste des AINS avec le code CIP, la dose et le nombre de comprimés pour chaque boîte.

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
INDOCID 25MG GELULE 30	3400930525692	25	30	AINS usuels
INDOCID 100MG SUPPO 10	3400930525753	100	10	AINS usuels
INDOCID 50MG SUPPO 10	3400930525814	50	10	AINS usuels
CHRONO INDOCID 75MG GELULE 20	3400932310135	75	20	AINS usuels
INDOCID 50MG PDR LYO ET SOL INJ NSFP 2	3400932566976	50	2	AINS usuels
INDOCID 50MG PDR LYO ET SOL INJ NSFP 10	3400932567058	50	10	AINS usuels
INDOXENE 25 MG 30 GELULES	3400932658800	25	30	AINS usuels
INDOMET RTP 25MG GELULE 30	3400932677498	25	30	AINS usuels
DOLCIDIUM 50MG SUPPO GI 10	3400932734542	50	10	AINS usuels
DOLCIDIUM 100MG SUPPO GI 10	3400932734603	100	10	AINS usuels
CRID LP 75MG GELULE 20	3400932805891	75	20	AINS usuels
INDOLACINE 100MG CAPS RECT 10	3400932825882	100	10	AINS usuels
INDOLACINE 25MG CAPS 30	3400932843114	25	30	AINS usuels
BREXIN 20MG CPR 14	3400933595982	20	14	AINS usuels
BREXIN 20MG PDR ORALE SACHET 14	3400933596064	20	14	AINS usuels
PIROXICAM GNR 20MG GELULE 15	3400933836801	20	15	AINS usuels
PIROXICAM JUMER 10MG GELULE 30	3400933836979	10	30	AINS usuels
PIROXICAM JUMER 20MG GELULE 15	3400933837051	20	15	AINS usuels
PIROXICAM IRX 10MG GELULE 30	3400934041525	10	30	AINS usuels
PIROXICAM IRX 20MG GELULE 15	3400934041693	20	15	AINS usuels
ZOFORA 10MG GELULE GE 30	3400934215124	10	30	AINS usuels
ZOFORA 20MG GELULE GI 15	3400934215292	20	15	AINS usuels
ZOFORA 20 MG (PIROXICAM) 15 SUPPOSITOIRES	3400934215353	20	15	AINS usuels
ZOFORA 20MG/1ML SOL INJ IM 2/1 ML	3400934240485	20	2	AINS usuels
PIROXICAM BAYER 10MG GELULE 30	3400934568879	10	30	AINS usuels
PIROXICAM BAYER 20MG GELULE 15	3400934568930	20	15	AINS usuels
PIROXICAM MSD 10MG GELULE 30	3400934592942	10	30	AINS usuels
PIROXICAM MSD 20MG GELULE 15	3400934593024	20	15	AINS usuels
PIROXICAM BAYER 20 MG/1 ML 1 BOITE DE 2, SOLUTION	3400934732072	20	2	AINS usuels
PIROXICAM ALPHARMA 10MG GELULE 30	3400935366177	10	30	AINS usuels
PIROXICAM ALPHARMA 20MG GELULE 15	3400935366238	20	15	AINS usuels
MELOXICAM PFZ 7,5MG CPR 14	3400939173023	7,5	14	AINS usuels
MELOXICAM PFZ 15MG CPR 14	3400939174204	15	14	AINS usuels
NIMESULIDE TVC 100MG CPR 10	3400939215518	100	10	AINS usuels
MELOXICAM NOR7,5 MG 1 BOITE DE 14, COMPRIMES	3400939659565	7,5	14	AINS usuels
MELOXICAM BGA 7,5MG CPR 14	3400939660974	7,5	14	AINS usuels
MELOXICAM NOR 15MG CPR 1	3400939662237	15	14	AINS usuels
MELOXICAM BGA 15MG CPR 14	3400939663586	15	14	AINS usuels
MELOXICAM EG 7,5MG CPR 14	3400939836065	7,5	14	AINS usuels
MELOXICAM EG 15MG CPR 14	3400939897158	15	14	AINS usuels
DIACEREINE ZYD 50MG GELULE 30	3400921665321	50	30	AINS usuels
KETOPROFENE EG LP 100MG CPR 20	3400922142609	100	20	AINS usuels
KETOPROFENE TVC LP 100MG CPR 20	3400922142838	100	20	AINS usuels
KETOPROFENE ACT LP 100MG CPR 20	3400922143149	100	20	AINS usuels
KETOPROFENE BGA LP 100MG CPR 20	3400922143378	100	20	AINS usuels
KETOPROFENE MYL LP 100MG CPR 20	3400926618698	100	20	AINS usuels
KETOPROFENE RBX LP 100MG CPR 20	3400926629007	100	20	AINS usuels
KOTTAGE 100MG CPR 20	3400926629236	100	20	AINS usuels
KOTEPHARM LP 100 MG CPR 20	3400926629526	100	20	AINS usuels
ALEVETABS 220 MG (NAPROXENE SODIQUE) 1 BOITE DE 24	3400927428692	220	24	AINS usuels
KETOPROFENE NOR LP 100 MG 1 BOITE DE 20, COMPRIMES	3400927846267	100	20	AINS usuels
BUTAZOLIDINE 100MG CPR 20	3400930163498	100	20	AINS usuels
BUTAZOLIDINE 250MG SUPPO 5	3400930163610	250	5	AINS usuels
ARTHROCINE 100MG CPR 12	3400931906278	100	12	AINS usuels
ARTHROCINE 100MG CPR 40	3400931906339	100	40	AINS usuels
ARTHROCINE 200MG CPR 30	3400931906568	200	30	AINS usuels
SURGAM 300MG SUPPO 6	3400932201792	300	6	AINS usuels
VOLTARENE 25MG SUPPO 10	3400932239535	25	10	AINS usuels
SURGAM 150 MG (ACIDE TIAPROFENIQUE) 1 BOITE DE 6,	3400932402946	150	6	AINS usuels
CINOPAL 300MG GELULE 24	3400932404896	300	24	AINS usuels
CEBUTID 100MG SUPPO 12	3400932453283	100	12	AINS usuels
DINULCID 100MG CPR NSFP 30	3400932508907	100	30	AINS usuels
NUROFEN 200MG CPR ENR BTE 30 30	3400933009847	200	30	AINS usuels
TILCOTIL 20MG CPR 16	3400933039653	20	16	AINS usuels
TILCOTIL 20MG SUPPO 10	3400933150235	20	10	AINS usuels
PROFENID L.P. 100 MG (KETOPROFENE) 14 GELULES A LI	3400933220983	100	14	AINS usuels
TYLOFEN 200MG CPR 20	3400933226909	200	20	AINS usuels
TYLOFEN 200MG CPR 30	3400933227098	200	30	AINS usuels
TILCOTIL 20MG/2ML PDR + SOL INJ 2	3400933286002	20	2	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
TILCOTIL 20MG CPR 16	3400933287061	20	16	AINS usuels
KETUM 50MG GELULE 24	3400933450823	50	24	AINS usuels
JONCTUM 100MG GELULE 36	3400933511029	100	36	AINS usuels
ART 50MG GELULE 30	3400933552930	50	30	AINS usuels
ZONDAR 50MG GELULE 30	3400933553012	50	30	AINS usuels
ADVILMED 20MG/ML ENF ET NR SUSP BUV 1/200 ML	3400933640620	20	200	AINS usuels
NUROFEN 100MG/5ML NR ENF SUSP 1/150 ML	3400933685744	100	30	AINS usuels
JONCTUM 200MG GELULE 45	3400933719555	200	45	AINS usuels
JONCTUM 200 MG (OXACEPROL) 1 BOITE DE 45, GELULES	3400933719616	200	45	AINS usuels
TILCOTIL 20 MG (TENOXICAM) 16 COMPRIMES				
EFFERVESCE	3400933809027	20	16	AINS usuels
KETUM 100MG CPR 30	3400933927912	100	30	AINS usuels
KETUM LP 200MG GELULE 14	3400933928162	200	14	AINS usuels
DICLOFENAC MERCK 25MG CPR 30	3400933972165	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC MERCK 50MG CPR 30	3400933972226	50	30	AINS usuels
NUREFLEX 20MG/ML ENF NR SUSP 1/150 ML	3400933985981	20	150	AINS usuels
NAPROXENE COX 250 MG 12 COMPRIMES	3400934229312	250	12	AINS usuels
NAPROXENE COX 500 MG 15 COMPRIMES	3400934229480	500	15	AINS usuels
NAPROXENE COX 1 000 MG 8 COMPRIMES	3400934229541	1000	8	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC BAYER 100MG 30	3400934244919	100	30	AINS usuels
DOLTAQUE 100MG CPR 30	3400934245169	100	30	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC MSD 100MG CPR 30	3400934245220	100	30	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC G GAM 100MG 30	3400934301902	100	30	AINS usuels
IBUPROFENE MSD 200MG CPR PELL 30	3400934380334	200	30	AINS usuels
TILCOTIL 20MG CPR 15	3400934456138	20	15	AINS usuels
KETOPROFENE ZEN LP 100MG CPR 20	3400934718984	100	20	AINS usuels
IBUPROFENE GNR 400MG CPR ENR 30	3400934855641	400	30	AINS usuels
DICLOFENAC GGA 75MG/3ML SOL INJ 2/3 ML	3400934860843	75	2	AINS usuels
NAPROSYNE 500MG CPR 10	3400935024176	500	10	AINS usuels
KETOPROFENE GNR LP 200MG GELULE 14	3400935089342	200	14	AINS usuels
TOPREC 1MG/1ML ENF ET NR SIROP 1/150 ML	3400935157331	1	150	AINS usuels
DICLOFENAC GNR 50MG CPR 30	3400935268143	50	30	AINS usuels
FLAMIREX 100MG CPR 30	3400935273406	100	30	AINS usuels
FLANID 200MG CPR 15	3400935306906	200	15	AINS usuels
FLANID 100MG CPR 30	3400935307095	100	30	AINS usuels
EXPANFEN 200MG CPR 30	3400935327086	200	30	AINS usuels
KETOPROFENE BAYER LP 200MG 14	3400935387868	200	14	AINS usuels
NUREFLEX 20MG/ML ENF NR SANS SU 1/150 ML	3400935562647	20	150	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC IRX 100MG CPR 30	3400935707611	100	30	AINS usuels
IBUPROFENE GNR 200MG CPR ENR 30	3400935714992	200	30	AINS usuels
ANTARENE 20MG/ML NR ENF SUSP BUV 1/150 ML	3400936192959	20	150	AINS usuels
NUROFENPRO 40MG/ML ENF NOUR SUSP 1	3400936864528	40	100	AINS usuels
KETOPROFENE TVC 150MG CPR 20	3400937374972	150	20	AINS usuels
KETOPROFENE PMY 100MG/2ML SOL INJ IM 2/2 ML	3400937466684	100	2	AINS usuels
KETOPROFENE PMY 100MG/2ML SOL INJ IM 6/2 ML	3400937466745	100	6	AINS usuels
IBUPROFENE MYL 400MG CPR PELL 30	3400937499224	400	30	AINS usuels
KETOPROFENE RPG 50MG GELULE 24	3400937834681	50	24	AINS usuels
KETOPROFENE RBX 100MG CPR 30	3400937848299	100	30	AINS usuels
NUROFENPRO 20MG/ML ENF NOUR SUSP BUV 1/150 ML	3400937918411	20	150	AINS usuels
IBUPROFENE ZYD 400MG CPR PELL 30	3400938279412	400	30	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC ARW 100MG CPR 30	3400938307719	100	30	AINS usuels
IBUPROFENE RTP 400MG CPR PELL 20	3400938478372	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE RBX 200MG CPR 30	3400938524369	200	30	AINS usuels
IBUPROFENE RBX 400MG CPR 30	3400938524420	400	30	AINS usuels
KETOPROFENE RBX 50MG GELULE 24	3400938524598	50	24	AINS usuels
KETOPROFENE RBX 50MG GELULE 24	3400938524659	50	24	AINS usuels
KETOPROFENE RBX 100MG CPR 30	3400938524710	100	30	AINS usuels
KETOPROFENE RBX LP 200MG CPR 14	3400938524888	200	14	AINS usuels
DIACEREINE TVC 50MG GELULE 30	3400938533354	50	30	AINS usuels
IBUPROFENE QUA 400MG CPR 20	3400938575637	400	20	AINS usuels
DIACEREINE MYL 50MG GELULE 30	3400938658644	50	30	AINS usuels
DIACEREINE QUA 50MG GELULE 30	3400938658873	50	30	AINS usuels
DIACEREINE BGA 50MG GELULE 30	3400938659993	50	30	AINS usuels
IBUPROFENE MYL 20MG/ML SUSP 200ML 1/200 ML	3400938661835	20	200	AINS usuels
DIACEREINE NGM 50MG GELULE 30	3400938816792	50	30	AINS usuels
DIACEREINE PHARMA 50 MG GELULE 30	3400938816914	50	30	AINS usuels
IBUPROFENE CRT 200MG CPR ENR 30	3400938980592	200	30	AINS usuels
ACECLOFENAC EG 100MG CPR 30	3400938987119	100	30	AINS usuels
IBUPROFENE ZYD 400MG CPR PELL 20	3400939218120	400	20	AINS usuels
DIACEREINE EG 50MG GELULE 30	3400939345079	50	30	AINS usuels
DIACEREINE ARW 50MG GELULE 30	3400939345369	50	30	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
DIACEREINE RTP 50MG GELULE 30	3400939345710	50	30	AINS usuels
CRIFENE 400MG CPR 30	3400939350332	400	30	AINS usuels
DIACEREINE ACT 50MG GELULE 30	3400939653013	50	30	AINS usuels
DIACEREINE ZEN 50MG GELULE 30	3400939653761	50	30	AINS usuels
DIACEREINE SDZ 50MG GELULE 30	3400939654423	50	30	AINS usuels
DIACEREINE RBX 50MG GELULE 30	3400939655253	50	30	AINS usuels
DIACEREINE CRT 50MG GELULE 30	3400939656434	50	30	AINS usuels
KETOPROFENE BGA 150MG CPR 20	3400939672281	150	20	AINS usuels
KETOPROFENE ARW 150MG CPR 20	3400939674414	150	20	AINS usuels
KETOPROFENE EG 150MG CPR 20	3400939674933	150	20	AINS usuels
DIACEREINE EVO 50MG GELULE 30	3400939707273	50	30	AINS usuels
BIPROFENID LP 100MG CPR 20	3400939980225	100	20	AINS usuels
IBUPROFENE RPG 400MG CPR 30	3400941577215	400	30	AINS usuels
ANTALNOX 550MG CPR 16	3400941628115	550	16	AINS usuels
IBUPROFENE CRT 400MG CPR PELL 30	3400941704208	400	30	AINS usuels
KETOPROFENE BGA 150MG CPR 10	3400941919947	150	10	AINS usuels
VOLTARENE LP 75 MG (DICLOFENAC DE SODIUM) 14 BOITE	3400949027682	75	14	AINS usuels
IBUPROFENE ZYF 400MG CPR PELL 20	3400949253678	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE ZYF 400MG CPR PELL 30	3400949253739	400	30	AINS usuels
IBUPROFENE RPG 400MG CPR 20	3400949923175	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE RPG 400MG CPR 30	3400949923236	400	30	AINS usuels
IBUPROFENE TVC 400MG CPR PELL 20	3400949926138	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE TVC 400MG CPR PELL 30	3400949926367	400	30	AINS usuels
IBUPROFENE ACT 400MG CPR PELL 20	3400949928378	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE ACT 400MG CPR PELL 30	3400949928439	400	30	AINS usuels
IBUPROFENE ACT 400MG CPR PELL 20	3400949928958	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE ACT 400MG CPR 30	3400949929030	400	30	AINS usuels
IBUPROFENE ACF 400MG CPR PELL 20	3400949929559	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE ACT FRANCE 400MG CPR 30	3400949929610	400	30	AINS usuels
PROFENID 50MG GELULE 20	3400949939206	50	20	AINS usuels
NAPROXENE SODIQUE EG 550MG CPR 16	3400949974153	550	16	AINS usuels
ACECLOFENAC ITA 100MG CPR 30	3400949974214	100	30	AINS usuels
ASPIRINE PROTECT 100MG CPR 30	3400926939939	100	30	ASPIRINE
ASPIRINE PROTECT 100 MG (ACIDE ACETYLSALICYLIQUE)	3400926940188	100	90	ASPIRINE
CATALGINE 100MG PDR ORALE 20,16 G	3400930192764	100	20	ASPIRINE
CATALGINE 1G PDR ORALE SACHET 20	3400930192825	1	20	ASPIRINE
CATALGINE 500MG PDR ORALE 20	3400930192993	500	20	ASPIRINE
IDARAC 200MG CPR 20	3400931880332	200	20	ASPIRINE
SARGEPIRINE 500MG CPR 18	3400932083046	500	18	ASPIRINE
SOLUPSAN 100MG NR ENF CPR EFF NSFP 20	3400932479139	100	20	ASPIRINE
CATALGINE 250MG PDR ORALE 20	3400932517602	250	20	ASPIRINE
ACTISPIRINE 400MG LP GELULE NSFP 50	3400932995608	400	50	ASPIRINE
ASPIRINE SOLUBLE EVANS 1G PDR 20	3400933438937	1000	20	ASPIRINE
ASPIRINE SOLUBLE EVANS 0,5G PDR 20	3400933439019	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE SOLUB.EVANS 0,25G PDR 20	3400933439187	250	20	ASPIRINE
ASPIRINE SOLUBLE EVANS 0,1G PDR 20	3400933439248	180	20	ASPIRINE
SOLUPSAN 160MG PDR EFF SACHET 28	3400933686116	160	28	ASPIRINE
CARDIOSOLUPSAN 100MG PDR EFF 28	3400934637230	100	28	ASPIRINE
CARDIOSOLUPSAN 160MG PDR EFF 28/1,03 G	3400934805264	160	28	ASPIRINE
CARDIOSOLUPSAN 100MG PDR ORALE 28	3400935675231	100	28	ASPIRINE
ANTARENE CODEINE 200MG/30MG CPR 20	3400939755588	200	20	ASPIRINE
ANTARENE CODEINE 400MG/60MG CPR 10	3400939755878	400	10	ASPIRINE
CELECOXIB TVC 100MG GELULE 30	3400922495194	100	30	COXIB
CELECOXIB TVC 200MG GELULE 30	3400922497556	200	30	COXIB
CELECOXIB ZEN 100MG GELULE 30	3400927605772	100	30	COXIB
CELECOXIB ZEN 200MG GELULE 30	3400927609565	200	30	COXIB
CELECOXIB HCS 200MG GELULE 30	3400927738067	200	30	COXIB
CELECOXIB HCS 100MG GELULE 30	3400927738357	100	30	COXIB
CELECOXIB EG 100MG GELULE 30	3400927842535	100	30	COXIB
CELECOXIB EG 200MG GELULE 30	3400927842825	200	30	COXIB
CELECOXIB ARW 100MG GELULE 30	3400927858444	100	30	COXIB
CELECOXIB ARW 200MG GELULE 30	3400927859274	200	30	COXIB
CELECOXIB PFZ 100MG GELULE 30	3400927861055	100	30	COXIB
CELECOXIB PFZ 200MG GELULE 30	3400927861284	200	30	COXIB
CELECOXIB MYP 100MG GELULE 30	3400927891380	100	30	COXIB
CELECOXIB MYP 200MG GELULE 30	3400927891960	200	30	COXIB
CELECOXIB ZYD 100MG GELULE 30	3400927952166	100	30	COXIB
CELECOXIB ZYD 200MG GELULE 30	3400927952456	200	30	COXIB
VIOXX 25 MG/5 ML (ROFECOXIB) 1 FLACON DE 150 ML AV	3400935287182	25	30	COXIB
VIOXX 12,5 MG/5 ML (ROFECOXIB) 1 FLACON DE 150 ML	3400935287243	12,5	30	COXIB

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
VIOXX 12,5MG CPR 28	3400935287533	12,5	28	COXIB
VIOXX 25MG CPR 28	3400935287991	25	28	COXIB
CELEBREX 100MG GELULE 30	3400935436986	100	30	COXIB
CELEBREX 200MG GELULE 30	3400935437129	200	30	COXIB
ARCOXIA 60MG CPR 28	3400938792577	60	28	COXIB
ALKA	3400930026663	324	36	ASPIRINE
ALKA	3400930026724	324	14	ASPIRINE
ASPEGIC 500MG PDR ET SOL INJ 6	3400930072448	500	6	ASPIRINE
ASPEGIC INJECTABLE 0,5 G 1 FLACON POUDRE + AMPOULE	3400930072509	500	1	ASPIRINE
ASPIRINE PH8 500MG CPR 20	3400930074688	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE PH8 500MG CPR 50	3400930074749	500	50	ASPIRINE
ASPIRINE	3400930075289	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400930076460	500	20	ASPIRINE
ASPIRISUCRE	3400930077412	400	20	ASPIRINE
ASPRO	3400930077931	320	20	ASPIRINE
ASPRO	3400930078181	320	30	ASPIRINE
NIFLURIL 250MG GELULE 30	3400930728796	250	30	AINS usuels
PONSTYL 250MG GELULE 20	3400930852446	250	20	AINS usuels
ASPRO	3400931170624	320	36	ASPIRINE
ASPEGIC 500MG PDR ORALE SACHET 20	3400931226895	500	20	ASPIRINE
NIFLURIL 700MG AD SUPPO 8	3400931321330	700	8	AINS usuels
CLARAGINE	3400931323051	300	20	ASPIRINE
PONSTYL 500MG SUPPO 8	3400931323280	500	8	AINS usuels
PROFENID 50MG GELULE 24	3400931389057	50	24	AINS usuels
CLARAGINE	3400931427698	300	36	ASPIRINE
ASPIRINE	3400931600817	400	15	ASPIRINE
ASPIRINE	3400931600985	400	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400931601067	400	30	ASPIRINE
ASPRADOL	3400931626480	400	30	ASPIRINE
NAPROSYNE 250MG CPR 10	3400931684381	250	10	AINS usuels
NAPROSYNE 250MG CPR 12	3400931684442	250	12	AINS usuels
NAPROSYNE	3400931684503	250	15	AINS usuels
NAPROSYNE	3400931684671	250	100	AINS usuels
ASPEGIC	3400931696339	500	50	ASPIRINE
SURGAM 100MG CPR 30	3400931779285	100	30	AINS usuels
PROFENID 100MG SUPPO 12	3400931792932	100	12	AINS usuels
BRUFEN 500MG SUPPO 12	3400931812555	500	12	AINS usuels
CLARAGINE	3400931839750	300	28	ASPIRINE
CLARAGINE	3400931839811	300	32	ASPIRINE
NAPROSYNE	3400931848165	250	16	AINS usuels
NAPROSYNE	3400931848226	250	20	AINS usuels
NIFLURIL 400MG ENF SUPPO 8	3400931886365	400	8	AINS usuels
ASPEGIC 100MG NR PDR ORALE SACHET 20/204,6 M	3400931893639	180	20	ASPIRINE
ASPEGIC	3400931893868	100	50	ASPIRINE
VOLTARENE 25MG CPR 30	3400931895299	25	30	AINS usuels
ASPEGIC	3400931898023	1000	10	ASPIRINE
ASPEGIC 1G AD PDR ORALE SACHET 20/2046 MG	3400931898191	1	20	ASPIRINE
ASPEGIC	3400931898252	1000	50	ASPIRINE
ASPIRINE	3400931926788	500	10	ASPIRINE
NAPROSYNE	3400931942757	250	10	AINS usuels
NAPROSYNE	3400931942818	250	20	AINS usuels
NALGESIC	3400931970323	300	20	AINS usuels
NALGESIC	3400931970491	300	30	AINS usuels
NALGESIC	3400931970552	300	40	AINS usuels
NALGESIC	3400931970613	300	50	AINS usuels
NALGESIC	3400931970781	300	10	AINS usuels
CEBUTID 50MG CPR 30	3400931971092	50	30	AINS usuels
NAPROSYNE 250MG SUPPO 12	3400931977308	250	12	AINS usuels
VOLTARENE	3400931978718	25	100	AINS usuels
NALGESIC 300MG CPR 16	3400931981909	300	16	AINS usuels
ALKA	3400932012077	324	24	ASPIRINE
NALGESIC	3400932014958	300	48	AINS usuels
BRUFEN	3400932049387	400	15	AINS usuels
BRUFEN	3400932049448	400	24	AINS usuels
BRUFEN 400MG CPR 30	3400932049509	400	30	AINS usuels
NAPROSYNE	3400932050109	500	6	AINS usuels
NAPROSYNE	3400932050277	500	8	AINS usuels
NAPROSYNE	3400932050338	500	10	AINS usuels
NAPROSYNE 500MG SUPPO 12	3400932050567	500	12	AINS usuels
ASPRO	3400932062393	500	20	ASPIRINE

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
ASPRO	3400932062454	500	36	ASPIRINE
ASPRO	3400932062515	500	24	ASPIRINE
ASPIRIPHARM	3400932169764	500	12	ASPIRINE
ASPIRIPHARM	3400932169825	500	20	ASPIRINE
ASPIRIPHARM	3400932169993	500	36	ASPIRINE
CLARAGINE	3400932171026	500	12	ASPIRINE
CLARAGINE 500MG CPR EFF 20	3400932171194	500	20	ASPIRINE
CLARAGINE 500MG CPR EFF 36	3400932171255	500	36	ASPIRINE
NAPROSYNE	3400932176687	250	40	AINS usuels
NAPROSYNE	3400932176748	250	60	AINS usuels
VOLTARENE 100MG SUPPO 10	3400932214341	100	10	AINS usuels
CEBUTID 100MG CPR 15	3400932226757	100	15	AINS usuels
CEBUTID	3400932226818	100	30	AINS usuels
ASPRADOL	3400932242894	400	50	ASPIRINE
PROFENID 100MG/5ML IM PDR INJ 6	3400932330706	100	6	AINS usuels
VOLTARENE 50MG CPR 30	3400932351176	50	30	AINS usuels
NAPROSYNE	3400932380961	500	12	AINS usuels
NAPROSYNE 500MG CPR 15	3400932381043	500	15	AINS usuels
NAPROSYNE	3400932381104	500	20	AINS usuels
ASPIRINE	3400932394869	320	12	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932394920	320	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932395002	320	36	ASPIRINE
ASPRO	3400932395521	500	12	ASPIRINE
SURGAM 200MG CPR 15	3400932399482	200	15	AINS usuels
SURGAM	3400932399543	200	30	AINS usuels
SURGAM	3400932399604	200	60	AINS usuels
FELDENE 10MG GELULE 30	3400932422128	10	30	AINS usuels
VOLTARENE 75MG/3ML SOL INJ 2/3 ML	3400932452224	75	2	AINS usuels
ASPRO	3400932452804	320	20	ASPIRINE
VOLTARENE LP 100MG CPR 15	3400932460496	100	15	AINS usuels
VOLTARENE	3400932460557	100	30	AINS usuels
SOLUPSAN	3400932478309	1000	10	ASPIRINE
SOLUPSAN 1G CPR EFF 20	3400932478477	1	20	ASPIRINE
SOLUPSAN	3400932478538	500	10	ASPIRINE
SOLUPSAN 500MG CPR EFF 20	3400932478767	500	20	ASPIRINE
SOLUPSAN	3400932478828	330	10	ASPIRINE
SOLUPSAN	3400932478996	300	20	ASPIRINE
SURGAM	3400932497058	200	20	AINS usuels
APRANAX	3400932500222	275	20	AINS usuels
APRANAX 275MG CPR 30	3400932500390	275	30	AINS usuels
APRANAX	3400932500451	275	60	AINS usuels
APRANAX	3400932500512	275	100	AINS usuels
MINALFENE 150MG CPR 30	3400932524815	150	30	AINS usuels
APRANAX 275MG CPR 10	3400932534340	275	10	AINS usuels
BIPROFENID	3400932541324	150	20	AINS usuels
BIPROFENID	3400932541492	150	30	AINS usuels
ASPIRINE	3400932567348	330	20	ASPIRINE
ASPEGIC 1G/5ML PDR LYO ET SOL INJ 2	3400932610143	1000	2	ASPIRINE
ASPEGIC 1G PDR ET SOL INJ 6	3400932610204	1	6	ASPIRINE
ASPEGIC	3400932610372	1000	20	ASPIRINE
FELDENE 20MG GELULE 15	3400932636976	20	15	AINS usuels
FELDENE 20MG SUPPO 15	3400932638239	20	15	AINS usuels
APRANAX 550MG CPR 16	3400932661350	550	16	AINS usuels
BRUFEN	3400932661589	600	30	AINS usuels
BRUFEN	3400932661640	600	20	AINS usuels
BRUFEN	3400932661701	600	15	AINS usuels
FELDENE	3400932667963	20	10	AINS usuels
FELDENE	3400932668045	20	10	AINS usuels
ANTADYS 50 MG (FLURBIPROFENE) 30 COMPRIMES				
PELLICU	3400932676668	50	30	AINS usuels
ANTADYS 100MG CPR 15	3400932676729	100	15	AINS usuels
PROFENID	3400932677559	100	1	AINS usuels
ASPRO	3400932689385	500	8	ASPIRINE
ASPEGIC	3400932703555	250	10	ASPIRINE
ASPEGIC 250MG ENF PDR ORALE SACHET 20/511,5 M	3400932703616	250	20	ASPIRINE
ASPEGIC	3400932703784	250	50	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932745319	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932745487	500	120	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932745777	100	10	ASPIRINE
ASPIRINE P.F. MEDICAMENT 100 MG 20 COMPRIMES POUR	3400932745838	100	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932746088	500	10	ASPIRINE

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
ASPIRINE P.F. MEDICAMENT 500 MG 20 COMPRIMES POUR	3400932746149	500	20	ASPIRINE
PROFENID LP 200MG CPR 14	3400932825943	200	14	AINS usuels
LODINE 100MG CPR 30	3400932851966	100	30	AINS usuels
LODINE 200MG CPR 30	3400932852048	200	30	AINS usuels
FELDENE 20MG/1ML SOL INJ IM 1/1 ML	3400932860951	20	1	AINS usuels
FELDENE 20MG/1ML SOL INJ IM 2/1 ML	3400932861033	20	2	AINS usuels
UPSALGIN	3400932869596	500	10	ASPIRINE
UPSALGIN	3400932869657	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932888757	500	15	ASPIRINE
VOLDAL 25MG CPR GI 30	3400932910670	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC BST 50MG CPR 30	3400932910731	50	30	AINS usuels
VOLDAL 75MG/3ML SOL INJ GI 2/3 ML	3400932910960	75	2	AINS usuels
ALKA	3400932911042	324	40	ASPIRINE
VOLDAL LP 100MG CPR GI 15	3400932911103	100	15	AINS usuels
VOLDAL	3400932911271	100	30	AINS usuels
VOLDAL 100MG SUPPO GI 10	3400932912452	100	10	AINS usuels
VOLDAL 25MG ENF SUPPO GE 10	3400932912513	25	10	AINS usuels
VOLDAL	3400932912681	25	15	AINS usuels
ALKA	3400932926701	324	10	ASPIRINE
ALKA	3400932926879	324	20	ASPIRINE
ADVIL 200MG CPR ENR 20	3400932959358	200	20	AINS usuels
ADVILMED 400MG CPR ENR 20	3400932959419	400	20	AINS usuels
ADVIL	3400932959587	400	30	AINS usuels
ASPIRINE	3400932966622	1000	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932966790	250	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932966851	100	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400932966912	500	20	ASPIRINE
XENID 25MG SUPPO 10	3400933001513	25	10	AINS usuels
XENID 100MG SUPPO 10	3400933001681	100	10	AINS usuels
XENID	3400933001742	100	20	AINS usuels
XENID 50MG CPR 30	3400933001803	50	30	AINS usuels
XENID	3400933001971	50	50	AINS usuels
XENID 25MG CPR 30	3400933002053	25	30	AINS usuels
XENID	3400933002114	25	50	AINS usuels
XENID LP 100MG CPR 15	3400933002282	100	15	AINS usuels
XENID	3400933002343	100	30	AINS usuels
CHRONASPIRINE	3400933018191	330	20	ASPIRINE
CHRONASPIRINE	3400933018252	330	30	ASPIRINE
CHRONASPIRINE	3400933018313	330	40	ASPIRINE
CHRONASPIRINE	3400933018481	330	60	ASPIRINE
ASPIRINE	3400933024925	325	16	ASPIRINE
ASPIRINE	3400933025007	325	20	ASPIRINE
XENID 75MG/3ML SOL INJ 2/3 ML	3400933025694	75	2	AINS usuels
VOLTARENE	3400933070120	100	14	AINS usuels
VOLTARENE	3400933070298	100	28	AINS usuels
TOPREC 25MG CPR 20	3400933081065	25	20	AINS usuels
ASTRIX	3400933101268	150	15	ASPIRINE
ALGIFENE 200MG CPR 20	3400933133894	200	20	AINS usuels
NAPROSYNE	3400933138929	500	16	AINS usuels
PROFENID LP 200MG GELULE 14	3400933158330	200	14	AINS usuels
CLARAGINE 300 MG (ACIDE ACETYLSALICYLIQUE) 1 BOITE	3400933167615	300	30	ASPIRINE
CLARAGINE	3400933167783	300	60	ASPIRINE
CLARAGINE	3400933167844	300	90	ASPIRINE
CLARAGINE	3400933167905	300	180	ASPIRINE
SOLUFEN 200MG GELULE GE 20	3400933171865	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE UPSA 200 MG 30 COMPRIMES PELLICULES	3400933186135	200	30	AINS usuels
KERFEN 400 MG (IBUPROFENE) 30 COMPRIMES ENROBES	3400933186364	400	30	AINS usuels
FELDENE	3400933193638	20	15	AINS usuels
FELDENE	3400933193867	20	15	AINS usuels
FELDENE 20MG CPR 15	3400933193928	20	15	AINS usuels
CEBUTID LP 200MG GELULE 16	3400933199081	200	16	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933215613	400	10	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933215781	400	20	AINS usuels
UPFEN	3400933215842	200	10	AINS usuels
UPFEN	3400933215903	200	20	AINS usuels
CLARAGINE 300 MG (ACIDE ACETYLSALICYLIQUE) 1 BOITE	3400933220174	300	30	ASPIRINE
CLARAGINE	3400933220235	300	60	ASPIRINE
UPSARINE	3400933226268	325	20	ASPIRINE
SOLMIN	3400933226329	300	16	ASPIRINE

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
SOLMIN	3400933226497	300	24	ASPIRINE
KARDEGIC 300MG PDR ORALE SACHET 30	3400933226558	540	30	ASPIRINE
APRANAX	3400933228101	250	10	AINS usuels
APRANAX 250MG GRANULES 30	3400933228279	250	30	AINS usuels
APRANAX 500MG GRANULES 16	3400933228330	500	16	AINS usuels
ADVIL 200MG CPR ENR 30	3400933231521	200	20	AINS usuels
KARDEGIC 160MG PDR ORALE SACHET 30	3400933247379	160	30	ASPIRINE
ASPRO	3400933250799	500	20	ASPIRINE
ASPRO	3400933250850	500	24	ASPIRINE
ASPRO	3400933250911	500	30	ASPIRINE
ASPRO	3400933251161	500	36	ASPIRINE
ASPRO	3400933251222	500	10	ASPIRINE
NABUCOX	3400933262396	500	30	AINS usuels
NABUCOX	3400933262457	500	30	AINS usuels
NABUCOX	3400933262518	500	30	AINS usuels
NABUCOX	3400933271091	500	30	AINS usuels
NABUCOX 500MG CPR 28	3400933271152	500	28	AINS usuels
NABUCOX	3400933271503	1000	30	AINS usuels
NABUCOX	3400933271671	1000	30	AINS usuels
NABUCOX 1G CPR DISP 28	3400933271732	1	28	AINS usuels
NABUCOX	3400933272272	500	60	AINS usuels
NABUCOX	3400933272333	500	30	AINS usuels
TOPFENA 50MG GELULE GI 24	3400933279608	50	24	AINS usuels
TOPFENA LP 100MG GELULE GI 14	3400933285869	100	14	AINS usuels
TOPFENA LP 200MG GELULE GI 14	3400933285920	200	14	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933301002	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933301170	200	10	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933301231	200	10	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933301460	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE RBX 200MG CPR PELL 30	3400933301521	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933301699	200	30	AINS usuels
IBUPROFENE RBX 400MG CPR PELL 30	3400933301750	400	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933301811	400	30	AINS usuels
PROFENID 100MG CPR 30	3400933302061	100	30	AINS usuels
UPSARINE	3400933314187	325	28	ASPIRINE
ORALFENE	3400933355869	200	20	AINS usuels
OLCAM 20MG GELULE GI 15	3400933377052	20	15	AINS usuels
OLCAM 10MG GELULE GI 30	3400933377113	10	30	AINS usuels
ASPROFEN	3400933407360	200	30	AINS usuels
APRANAX 500MG SUPPO 12	3400933418137	500	12	AINS usuels
NAPROSYNE 500 MG (NAPROXENE) 16 SACHETS, GRANULE P	3400933418656	500	16	AINS usuels
NAPROSYNE	3400933418717	250	10	AINS usuels
NAPROSYNE 250 MG (NAPROXENE) 30 SACHETS, GRANULE P	3400933418885	250	30	AINS usuels
MINALFENE 300MG CPR 15	3400933424688	300	15	AINS usuels
ASPIRINE	3400933424749	500	50	ASPIRINE
ASPIRINE	3400933424800	500	60	ASPIRINE
ASPEGIC	3400933438647	100	10	ASPIRINE
ASPEGIC	3400933438708	500	10	ASPIRINE
ASPEGIC	3400933438876	1000	1	ASPIRINE
APRANAX 1 000 MG (NAPROXENE) 8 COMPRIMES	3400933449872	1000	8	AINS usuels
NAPROSYNE 1G CPR 8	3400933449933	1	8	AINS usuels
LODINE 300MG CPR 20	3400933480400	300	20	AINS usuels
LODINE LP 400MG CPR 14	3400933480578	400	14	AINS usuels
ORALFENE	3400933483241	200	30	AINS usuels
SOLUFEN 200MG GELULE GI 30	3400933486952	200	30	AINS usuels
KETOPROFENE WTR 150MG CPR 20	3400933497149	150	20	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933497200	150	30	AINS usuels
KETOPROFENE RPG LP 200MG CPR 14	3400933497378	200	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933497439	150	100	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933497668	200	60	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933511487	200	20	AINS usuels
MOTRIN	3400933511548	300	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933511777	400	30	AINS usuels
ASPIRINE UPSA 500MG CPR EFF 20	3400933515102	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400933515270	500	32	ASPIRINE
XENID	3400933528867	75	6	AINS usuels
ASPIRINE	3400933531478	1000	10	ASPIRINE
ASPIRINE UPSA 1G CPR EFF 20	3400933531539	1000	20	ASPIRINE
APRANAX 750MG CPR 15	3400933536442	750	15	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
NAPROSYNE 750MG CPR 15	3400933536503	750	15	AINS usuels
BREXIN	3400933541064	20	20	AINS usuels
BREXIN	3400933541125	20	20	AINS usuels
IBUFEN	3400933556082	200	60	AINS usuels
IBUFEN	3400933556143	200	60	AINS usuels
IBUFEN	3400933556204	200	60	AINS usuels
IBUFEN	3400933556372	400	60	AINS usuels
IBUFEN	3400933556433	400	60	AINS usuels
IBUFEN	3400933556662	400	60	AINS usuels
INTRALGIS	3400933556947	200	20	AINS usuels
ASTRIX	3400933575243	150	30	ASPIRINE
ASPIRINE UPSA 325MG GELULE 28	3400933588540	325	28	ASPIRINE
VOLTARENE	3400933591960	75	20	AINS usuels
VOLTARENE LP 75MG CPR 30	3400933592042	75	30	AINS usuels
VOLTARENE	3400933593452	75	20	AINS usuels
VOLTARENE	3400933593513	75	30	AINS usuels
VOLDAL	3400933594053	75	20	AINS usuels
VOLDAL	3400933594114	75	30	AINS usuels
VOLDAL	3400933594282	75	20	AINS usuels
VOLDAL	3400933594343	75	30	AINS usuels
CYCLADOL	3400933609115	20	20	AINS usuels
CYCLADOL	3400933609283	20	20	AINS usuels
CYCLADOL	3400933609344	20	16	AINS usuels
CYCLADOL	3400933609405	20	15	AINS usuels
CYCLADOL 20MG CPR 14	3400933609573	20	14	AINS usuels
CYCLADOL	3400933609634	20	16	AINS usuels
CYCLADOL	3400933609863	20	15	AINS usuels
CYCLADOL 20MG PDR ORALE SACHET 14	3400933609924	20	14	AINS usuels
TOPFENA 100MG/5ML PDR INJ GI 6	3400933619398	100	6	AINS usuels
PIROXICAM	3400933630225	10	10	AINS usuels
PIROXICAM	3400933630393	10	20	AINS usuels
PIROXICAM RPG 10MG GELULE 30	3400933630454	10	30	AINS usuels
PIROXICAM	3400933630515	10	60	AINS usuels
PIROXICAM	3400933630683	20	10	AINS usuels
PIROXICAM	3400933630744	20	20	AINS usuels
PIROXICAM	3400933630805	20	30	AINS usuels
PIROXICAM RPG 20MG GELULE 15	3400933630973	20	15	AINS usuels
ARTOTEC	3400933649036	50	20	AINS usuels
ARTOTEC 50MG/0,2MG CPR 30	3400933649265	50	30	AINS usuels
ARTOTEC	3400933649326	50	50	AINS usuels
ARTOTEC	3400933649494	50	60	AINS usuels
ARTOTEC	3400933649555	50	100	AINS usuels
SOLUPSAN	3400933665234	250	20	ASPIRINE
BRUFEN	3400933665524	800	30	AINS usuels
ANTARENE 200MG CPR 30	3400933665814	200	30	AINS usuels
MOTRIN	3400933665982	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933679880	200	100	AINS usuels
IBUPROFENE RPG 200MG GELULE 30	3400933679941	200	30	AINS usuels
XANTALFENE	3400933681142	200	10	AINS usuels
XANTALFENE	3400933681203	200	10	AINS usuels
XANTALFENE	3400933681371	200	20	AINS usuels
XANTALFENE	3400933681432	200	20	AINS usuels
XANTALFENE	3400933681722	200	30	AINS usuels
IBUPROFENE EG 400MG CPR PELL 30	3400933681951	400	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933682033	400	30	AINS usuels
NUREFLEX LP 300MG GELULE 30	3400933686345	300	30	AINS usuels
NUREFLEX	3400933686406	300	60	AINS usuels
NUREFLEX	3400933686574	300	120	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933691776	300	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933691837	300	60	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933692087	300	120	AINS usuels
FLEXIROX 10MG GELULE 30	3400933712402	10	30	AINS usuels
FLEXIROX 20MG GELULE 15	3400933712570	20	15	AINS usuels
INFLACED 20 MG (PIROXICAM) 15 GELULES	3400933712631	20	15	AINS usuels
INFLACED 10 MG (PIROXICAM) 30 GELULES	3400933712860	10	30	AINS usuels
ASPRO	3400933732561	500	10	ASPIRINE
ASPRO	3400933732622	500	16	ASPIRINE
ASPRO	3400933732790	500	20	ASPIRINE
ASPRO	3400933732851	500	24	ASPIRINE
ASPRO	3400933732912	500	180	ASPIRINE
IBUPROFEN	3400933757984	100	30	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
IBUPROFEN	3400933758066	100	60	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933758127	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933758295	200	60	AINS usuels
DICLOFENAC	3400933805753	50	20	AINS usuels
DICLOFENAC	3400933805814	50	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400933805982	50	50	AINS usuels
DICLOFENAC	3400933806064	50	60	AINS usuels
DICLOFENAC	3400933806125	50	100	AINS usuels
PIROXICAM	3400933809256	20	15	AINS usuels
VOLTARENE 25MG CPR 30	3400933814458	25	30	AINS usuels
VOLTARENE	3400933814519	25	100	AINS usuels
IBUPROFENE BIOGARAN 200 MG 1 BOITE DE 20, COMPRIME	3400933817640	200	20	AINS usuels
INFLACED 10MG GELULE 30	3400933833497	10	30	AINS usuels
PIROXICAM CRISTERS 20MG GELULE 15	3400933833558	20	15	AINS usuels
PIROXICAM CRT 20MG PDR EFF SACHET GI 15/5 G	3400933835569	20	15	AINS usuels
FLEXIROX 20MG PDR EFF SACHET 15	3400933835620	20	15	AINS usuels
PIROXICAM GNR 10MG GELULE 30	3400933836740	10	30	AINS usuels
MOBIC	3400933888787	7,5	10	AINS usuels
MOBIC	3400933888848	7,5	20	AINS usuels
MOBIC	3400933888909	7,5	30	AINS usuels
MOBIC	3400933890339	15	7	AINS usuels
MOBIC	3400933890568	15	10	AINS usuels
MOBIC 15MG CPR 14	3400933890629	15	14	AINS usuels
MOBIC	3400933890797	15	20	AINS usuels
MOBIC	3400933890858	15	28	AINS usuels
MOBIC	3400933890919	15	30	AINS usuels
MOBIC	3400933891169	15	10	AINS usuels
MOBIC	3400933891220	15	20	AINS usuels
MOBIC	3400933891398	15	30	AINS usuels
MOBIC	3400933891459	15	10	AINS usuels
MOBIC	3400933891510	15	20	AINS usuels
MOBIC	3400933891688	15	30	AINS usuels
MOBIC	3400933891749	15	10	AINS usuels
MOBIC	3400933891800	15	20	AINS usuels
MOBIC	3400933891978	15	30	AINS usuels
MOBIC	3400933892050	7,5	10	AINS usuels
MOBIC	3400933892111	7,5	20	AINS usuels
MOBIC	3400933892289	7,5	30	AINS usuels
MOBIC	3400933892340	7,5	10	AINS usuels
MOBIC	3400933892401	7,5	20	AINS usuels
MOBIC	3400933892579	7,5	30	AINS usuels
MOBIC	3400933892630	7,5	10	AINS usuels
MOBIC	3400933892869	7,5	20	AINS usuels
MOBIC	3400933892920	7,5	30	AINS usuels
MOBIC	3400933893002	15	6	AINS usuels
MOBIC 15MG SUPPO 12	3400933893170	15	12	AINS usuels
MOTEC	3400933907112	15	30	AINS usuels
MOTEC	3400933907280	15	10	AINS usuels
MOTEC	3400933907341	15	20	AINS usuels
MOTEC	3400933907402	15	30	AINS usuels
MOTEC	3400933907570	15	10	AINS usuels
MOTEC	3400933907631	15	10	AINS usuels
MOTEC	3400933907860	15	10	AINS usuels
MOTEC	3400933908690	7,5	10	AINS usuels
MOTEC	3400933908751	7,5	20	AINS usuels
MOTEC	3400933908812	7,5	30	AINS usuels
MOTEC	3400933910181	15	7	AINS usuels
MOTEC	3400933910242	15	10	AINS usuels
MOTEC 15MG GI CPR 14	3400933910303	15	14	AINS usuels
MOTEC	3400933910471	15	20	AINS usuels
MOTEC	3400933910532	15	28	AINS usuels
MOTEC	3400933910761	15	30	AINS usuels
MOTEC	3400933910822	15	6	AINS usuels
MOTEC	3400933910990	15	12	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933913373	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400933913434	200	20	AINS usuels
MOTEC	3400933923488	7,5	10	AINS usuels
MOTEC	3400933923549	7,5	20	AINS usuels
MOTEC	3400933923600	7,5	30	AINS usuels
MOTEC	3400933923778	7,5	10	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
MOTEC	3400933923839	7,5	20	AINS usuels
MOTEC	3400933924089	7,5	30	AINS usuels
MOTEC	3400933924140	7,5	10	AINS usuels
MOTEC	3400933924201	7,5	10	AINS usuels
MOTEC	3400933924379	7,5	10	AINS usuels
MOTEC	3400933924430	15	10	AINS usuels
MOTEC	3400933924669	15	20	AINS usuels
MOBIC	3400933924898	15	15	AINS usuels
MOBIC	3400933925260	7,5	15	AINS usuels
ASPIRINE	3400933925499	1000	14	ASPIRINE
NEXEN 100MG CPR 30	3400933928513	100	30	AINS usuels
NEXEN 100MG GRANULES 30/2 G	3400933928681	100	30	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933943011	25	20	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933953294	50	20	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933953355	50	24	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933953416	50	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400933953584	50	30	AINS usuels
MOBIC 7,5MG CPR 14	3400933960858	7,5	14	AINS usuels
ASPRO	3400933963989	500	20	ASPIRINE
ASPRO	3400933964061	500	30	ASPIRINE
NUROFEN	3400933964290	200	10	AINS usuels
NUROFEN	3400933964351	200	20	AINS usuels
PIROXICAM	3400933967482	20	1	AINS usuels
PIROXICAM PFZ 20MG/1ML SOL INJ IM 2/1 ML	3400933967543	20	2	AINS usuels
PIROXICAM	3400933968663	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400933968724	20	15	AINS usuels
PIROXICAM PFZ 20MG CPR 15	3400933968892	20	15	AINS usuels
PIROXICAM PFZ 10MG GELULE 30	3400933968953	10	30	AINS usuels
PIROXICAM	3400933969035	20	30	AINS usuels
ASPROACCEL	3400933973346	500	16	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400933973407	500	20	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400933973575	500	36	ASPIRINE
NUREFLEX	3400933986063	200	20	AINS usuels
NUREFLEX 200MG CPR 30	3400933986124	200	30	AINS usuels
BRUFEN	3400933998479	800	30	AINS usuels
BRUFEN	3400933998530	800	60	AINS usuels
VOLDAL	3400934001314	25	30	AINS usuels
DOCTRIL	3400934005336	200	4	AINS usuels
DOCTRIL	3400934005565	200	10	AINS usuels
DOCTRIL	3400934005626	200	20	AINS usuels
ASPIRINE	3400934014611	500	10	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934014789	500	18	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934014840	500	18	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934030468	500	24	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934030529	500	24	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934040344	500	8	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934040405	500	8	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934040573	500	8	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934040634	500	20	ASPIRINE
PIROXICAM MYL 10MG GELULE 30	3400934041235	10	30	AINS usuels
PIROXICAM MYL 20MG GELULE 15	3400934041464	20	15	AINS usuels
ALKA	3400934064876	324	2	ASPIRINE
KETOPROFENE RPG 50MG GELULE 24	3400934073113	50	24	AINS usuels
DICLOFENAC RPG 25MG CPR 30	3400934073632	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC RPG 50MG CPR 30	3400934073861	50	30	AINS usuels
DICLOFENAC RPG 25MG ENF SUPPO 10	3400934074004	25	10	AINS usuels
DICLOFENAC RPG 100MG SUPPO 10	3400934074172	100	10	AINS usuels
DICLOFENAC RPG 75MG/3ML SOL INJ 2/3 ML	3400934074462	75	2	AINS usuels
PIROXICAM	3400934075292	10	20	AINS usuels
PIROXICAM	3400934075353	20	20	AINS usuels
KETOPROFENE RPG 100MG SUPPO 12	3400934114427	100	12	AINS usuels
KETOPROFENE RPG 100MG CPR 30	3400934114595	100	30	AINS usuels
ACIDE TIAPROFENIQUE	3400934115837	100	30	AINS usuels
KETOPROFENE RPG LP 200MG GELULE 14	3400934140501	200	14	AINS usuels
NIFLURIL	3400934151507	250	20	AINS usuels
NIFLURIL	3400934151675	250	60	AINS usuels
ASPIRINE	3400934156120	500	20	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934156359	500	30	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934156410	500	40	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934156588	500	30	ASPIRINE

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
DOCTRIL	3400934156939	200	30	AINS usuels
NUREFLEX 400MG CPR 20	3400934168475	400	20	AINS usuels
PIROXICAM TEVA 10 MG 30 GELULES SOUS PLAQUETTE THE	3400934168826	10	30	AINS usuels
PIROXICAM TEVA 10 MG 30 GELULES EN FLACON	3400934168994	10	30	AINS usuels
PIROXICAM TEVA 20 MG 15 GELULES SOUS PLAQUETTE THE	3400934169076	20	15	AINS usuels
PIROXICAM TEVA 20 MG 15 GELULES EN FLACON	3400934169137	20	15	AINS usuels
ASPIRINE	3400934189357	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934189418	500	30	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934189586	500	30	ASPIRINE
IBUALGIC	3400934195440	200	20	AINS usuels
IBUALGIC	3400934195501	200	20	AINS usuels
MOBIC	3400934217593	7,5	6	AINS usuels
MOBIC 7,5MG SUPPO 12	3400934217654	7,5	12	AINS usuels
MOBIC	3400934217715	7,5	30	AINS usuels
FELDENE	3400934224119	20	10	AINS usuels
ASTRIX	3400934249242	150	28	ASPIRINE
KETOPROFENE	3400934291982	100	1	AINS usuels
KETOPROFENE	3400934292064	100	6	AINS usuels
PROFENID 100MG/2ML SOL INJ IM 6/2 ML	3400934292125	100	6	AINS usuels
ASPIRINE	3400934300080	300	28	ASPIRINE
ASPIRINE PROTECT 300MG CPR 30	3400934300141	300	30	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934300202	300	90	ASPIRINE
PIROXICAM BGA 10MG GELULE 30	3400934301322	10	30	AINS usuels
PIROXICAM BGA 20MG GELULE 15	3400934301490	20	15	AINS usuels
INTRALGIS	3400934325106	200	30	AINS usuels
PIROXICAM GGA 10MG CPR 30	3400934325335	10	30	AINS usuels
PIROXICAM GGA 20MG CPR 15	3400934325564	20	15	AINS usuels
IBUPROFEN	3400934325793	200	30	AINS usuels
ASTRIX	3400934326745	150	20	ASPIRINE
ASTRIX	3400934326806	150	42	ASPIRINE
COSPIRINE	3400934345326		40	ASPIRINE
PROXALYOC	3400934361753	10	10	AINS usuels
PROXALYOC	3400934361814	10	20	AINS usuels
PROXALYOC 10MG LYOPHILISAT ORAL 30	3400934361982	10	30	AINS usuels
PROXALYOC 20MG LYOPHILISAT ORAL 10	3400934362064	20	10	AINS usuels
PROXALYOC	3400934362125	20	15	AINS usuels
PROXALYOC	3400934362293	20	30	AINS usuels
DICLOFENAC SODIQUE BIOGALENIQUE 25 MG 1 BOITE DE 3	3400934362354	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC EG 50MG CPR 30	3400934362415	50	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934364426	25	10	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934364594	100	10	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934364655	100	20	AINS usuels
NAPROXENE	3400934365485	250	12	AINS usuels
NAPROXENE RPG 250 MG 1 BOITE DE 12 COMPRIMES	3400934365546	250	12	AINS usuels
NAPROXENE	3400934365607	500	15	AINS usuels
NAPROXENE RPG 500 MG 1 BOITE DE 15, COMPRIMES	3400934365775	500	15	AINS usuels
NUREFLEX 400MG GRANULES SACHET 20/4310 MG	3400934423369	400	20	AINS usuels
PROXALYOC	3400934481031	20	16	AINS usuels
ASPIRINE	3400934483332	500	24	ASPIRINE
PIROXICAM	3400934500282	10	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934500343	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934500404	20	10	AINS usuels
PIROXICAM	3400934500572	10	15	AINS usuels
PIROXICAM RTP 20MG GELULE 15	3400934500633	20	15	AINS usuels
PIROTEC	3400934500862	20	10	AINS usuels
ASPIRINE	3400934509568	250	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400934509629	500	20	ASPIRINE
MOTEC	3400934543517	7,5	6	AINS usuels
MOTEC	3400934543685	7,5	12	AINS usuels
MOTEC	3400934543746	7,5	30	AINS usuels
ASPIRINE MYL 100MG PDR SOL BUV 20/204,6 M	3400934558016	100	20	ASPIRINE
ASPIRINE MYL 250MG PDR SOL BUV 20/511,5 M	3400934558184	250	20	ASPIRINE
ASPIRINE MYL 500MG PDR SOL BUV 20	3400934558245	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE MYL 1G PDR SOL BUV 20/2046 MG	3400934558306	1	20	ASPIRINE
PIROTEC	3400934564628	20	1	AINS usuels
PIROTEC	3400934564796	20	2	AINS usuels
PIROXICAM	3400934564857	20	1	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
PIROXICAM	3400934564918	20	2	AINS usuels
PALISON 100MG CPR 30	3400934566400	100	30	AINS usuels
CARTREX 100MG CPR 30	3400934566578	100	30	AINS usuels
PIROXICAM EG 10MG GELULE 30	3400934569012	10	30	AINS usuels
PIROXICAM EG 20MG GELULE 15	3400934569180	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934592713	20	1	AINS usuels
PIROXICAM	3400934592881	20	2	AINS usuels
PIROXICAM	3400934593192	20	15	AINS usuels
XANTALFENE	3400934593772	200	30	AINS usuels
VOLTARENE	3400934595615	75	14	AINS usuels
ASPROACCEL	3400934648175	500	2	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934648236	500	4	ASPIRINE
ASPROACCEL	3400934648465	500	6	ASPIRINE
NABUCOX 1G CPR DISP 14	3400934650185	1	14	AINS usuels
COSPIRINE	3400934659232		20	ASPIRINE
PROFENID 100MG/2ML SOL INJ IM 2/2 ML	3400934660351	100	2	AINS usuels
NAPROXENE TVC 250MG CPR 12	3400934671357	250	12	AINS usuels
NAPROXENE	3400934671418	250	12	AINS usuels
NAPROXENE	3400934671586	500	15	AINS usuels
NAPROXENE TVC 500MG CPR 15	3400934671647	500	15	AINS usuels
NAPROXENE SODIQUE TVC 275MG CPR 10	3400934671708	275	10	AINS usuels
NAPROXENE SODIQUE TVC 275MG CPR 30	3400934671876	275	30	AINS usuels
NAPROXENE	3400934671937	275	10	AINS usuels
NAPROXENE	3400934672019	275	30	AINS usuels
NAPROXENE	3400934672187	550	16	AINS usuels
NAPROXENE SODIQUE TVC 550MG CPR 16	3400934672248	550	16	AINS usuels
PIROXICAM MYL 20MG SUPPO 15	3400934731242	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934731303	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934731471	20	1	AINS usuels
PIROXICAM MKG 20MG/1ML SOL INJ IM 2/1 ML	3400934731532	20	2	AINS usuels
PIROXICAM EXPANPHARMA 10MG GELULE 30	3400934731761	10	30	AINS usuels
PIROXICAM EXPANPHARMA 20MG GELULE 15	3400934731822	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934731990	20	1	AINS usuels
ALEVE	3400934732133	220	10	AINS usuels
ALEVE 220MG CPR 20	3400934732362	220	20	AINS usuels
ALEVE	3400934732423	220	30	AINS usuels
ASPEGIC	3400934735905	1000	15	ASPIRINE
ASPEGIC	3400934736094	500	15	ASPIRINE
ASPEGIC	3400934736155	500	30	ASPIRINE
CARTREX	3400934740985	100	60	AINS usuels
KARDEGIC 75MG PDR ORALE SACHET 30/153,45	3400934744198	75	30	ASPIRINE
MOBIC	3400934745669	7,5	7	AINS usuels
MOBIC	3400934745720	7,5	10	AINS usuels
MOBIC	3400934745898	7,5	20	AINS usuels
MOBIC	3400934745959	7,5	50	AINS usuels
MOBIC	3400934746031	15	7	AINS usuels
MOBIC	3400934746260	15	10	AINS usuels
MOBIC	3400934746321	15	20	AINS usuels
MOBIC	3400934746499	15	30	AINS usuels
MOBIC	3400934746550	15	50	AINS usuels
SPIFEN	3400934750861	400	12	AINS usuels
SPIFEN 400MG GRANULES SACHET 20/3 G	3400934750922	400	20	AINS usuels
SPIFEN	3400934751004	400	30	AINS usuels
SPIFEN	3400934751172	400	50	AINS usuels
MINALFENE 300 MG (ALMINOPROFENE) 1 BOITE DE 15, GR	3400934766770	300	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934775826	10	28	AINS usuels
PIROXICAM RTP 10MG GELULE 30	3400934775994	10	30	AINS usuels
UPFEN	3400934779558	200	2	AINS usuels
DICLOFENAC GGA 25MG CPR 30	3400934792274	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC GGA 50MG CPR 30	3400934792335	50	30	AINS usuels
NUROFEN	3400934794926	200	10	AINS usuels
NUROFEN	3400934795008	200	20	AINS usuels
DICLOFENAC MYL 25MG CPR 30	3400934829048	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC MYL 50MG CPR 30	3400934829109	50	30	AINS usuels
UPFEN	3400934832000	200	10	AINS usuels
UPFEN	3400934832178	200	20	AINS usuels
UPFEN	3400934832239	200	30	AINS usuels
IBUPROFENE BGA 200MG CPR PELL 30	3400934841682	200	30	AINS usuels
PALISON	3400934846366	100	60	AINS usuels
ASPIRINE RTP 500MG CPR 20	3400934850097	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE RTP 500MG CPR 50	3400934850158	500	50	ASPIRINE

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
FLERIROX	3400934850219	20	1	AINS usuels
FLERIROX	3400934850387	20	2	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934860904	75	10	AINS usuels
PIROXICAM	3400934867248	20	1	AINS usuels
PIROXICAM	3400934867309	20	2	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934867477	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934867538	25	50	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934867767	50	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400934867828	50	50	AINS usuels
CYCLADOL 20MG CPR EFF 14	3400934877353	20	14	AINS usuels
CYCLADOL	3400934877414	20	15	AINS usuels
CYCLADOL	3400934877582	20	16	AINS usuels
CYCLADOL	3400934877643	20	20	AINS usuels
BREXIN 20MG CPR EFF 14	3400934877704	20	14	AINS usuels
BREXIN	3400934877872	20	15	AINS usuels
BREXIN	3400934877933	20	16	AINS usuels
BREXIN	3400934878015	20	20	AINS usuels
FROBEN	3400934886287	200	10	AINS usuels
FROBEN	3400934886348	200	16	AINS usuels
FROBEN	3400934886409	200	30	AINS usuels
FROBEN	3400934886577	200	10	AINS usuels
FROBEN	3400934886638	200	30	AINS usuels
DICLOFENAC BGA 50MG CPR 30	3400934915307	50	30	AINS usuels
DICLOFENAC BAY 50MG CPR 30	3400934915475	50	30	AINS usuels
INTRALGIS	3400934949715	200	20	AINS usuels
INTRALGIS	3400934958649	200	20	AINS usuels
SPEDIFEN 400 MG (IBUPROFENE) 1 BOITE DE 16, GRANUL	3400934969126	400	16	AINS usuels
FROBEN	3400934988516	50	30	AINS usuels
FROBEN	3400934988684	100	15	AINS usuels
FROBEN	3400934988745	100	30	AINS usuels
PIROXICAM MERCK 20MG CPR DISPERSIBLE 15	3400934988806	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400934988974	20	30	AINS usuels
PIROXICAM	3400934989056	20	60	AINS usuels
PIROXICAM MYL 20MG CPR 15	3400934989346	20	15	AINS usuels
PIROXICAM	3400935018083	20	30	AINS usuels
PIROXICAM	3400935018144	20	60	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935019325	200	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935019493	200	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935019554	200	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935019615	200	30	AINS usuels
ALEVE	3400935062086	220	10	AINS usuels
ALEVETABS 220MG CPR 20	3400935062147	220	20	AINS usuels
ALEVE	3400935062208	220	30	AINS usuels
PIROXICAM	3400935067869	10	30	AINS usuels
PIROXICAM	3400935067920	20	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935089403	200	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935089571	200	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935089632	200	30	AINS usuels
KETOPROFENE GGA LP 200MG GELULE 14	3400935089861	200	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935089922	200	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090003	200	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090171	200	30	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090232	100	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090461	100	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090522	100	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090690	100	30	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090751	100	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090812	100	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935090980	100	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935091062	100	30	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935091123	100	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935091291	100	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935091352	100	28	AINS usuels
KETOPROFENE GGA LP 100MG 30	3400935091413	100	30	AINS usuels
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935091932	250	10	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935092014	250	20	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935092182	250	50	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935092243	250	100	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935092472	500	10	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935092533	500	15	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935092762	500	20	ASPIRINE

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935097217	500	30	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935097385	500	50	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935097446	1000	10	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935097507	1000	15	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935097675	1000	20	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400935097736	1000	50	ASPIRINE
ASPRO	3400935125224	320	120	ASPIRINE
ANADVIL	3400935134677	200	20	AINS usuels
ANADVIL	3400935134738	200	30	AINS usuels
DICLOFENAC TVC 25MG CPR 30	3400935136749	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC TVC 50MG CPR 30	3400935136800	50	30	AINS usuels
ASPIRINE	3400935146045	500	10	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935146106	500	30	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935146274	500	60	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935146335	500	100	ASPIRINE
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	3400935146564	500	20	ASPIRINE
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	3400935146625	500	30	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935146793	500	10	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935146854	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935146915	500	30	ASPIRINE
MOBIC	3400935151247	7,5	1	AINS usuels
MOBIC	3400935151308	7,5	2	AINS usuels
MOBIC	3400935151476	7,5	7	AINS usuels
MOBIC	3400935151537	7,5	28	AINS usuels
MOBIC	3400935151766	7,5	60	AINS usuels
IBUPROFEN	3400935153258	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400935153319	200	30	AINS usuels
ASPIRINE	3400935154088	500	10	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935154149	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935154200	500	30	ASPIRINE
MOBIC	3400935168917	15	1	AINS usuels
MOBIC	3400935169167	15	2	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC EG 100MG CPR 30	3400935174598	100	30	AINS usuels
ANTARENE	3400935193698	400	20	AINS usuels
ANTARENE 400MG CPR GI 30	3400935193759	400	30	AINS usuels
ANTARENE	3400935199843	100	30	AINS usuels
ANTARENE 100MG CPR 40	3400935199904	100	40	AINS usuels
ASPEGIC	3400935217455	75	30	ASPIRINE
ASPROFEN	3400935224729	200	2	AINS usuels
ASPROFEN	3400935224897	200	4	AINS usuels
BRUFEN	3400935234834	600	30	AINS usuels
KARDEGIC	3400935237507	500	1	ASPIRINE
KARDEGIC	3400935237675	500	6	ASPIRINE
KARDEGIC	3400935238108	500	20	ASPIRINE
ASPROFEN	3400935240347	200	6	AINS usuels
ASPROFEN	3400935240408	200	8	AINS usuels
ASPROFEN	3400935240576	200	12	AINS usuels
ASPROFEN	3400935240637	200	16	AINS usuels
ASPROFEN	3400935240866	200	20	AINS usuels
ASPROFEN	3400935240927	200	24	AINS usuels
FASPIC	3400935251053	400	12	AINS usuels
FASPIC	3400935251114	400	16	AINS usuels
FASPIC	3400935251282	400	20	AINS usuels
FASPIC	3400935251343	400	30	AINS usuels
FASPIC	3400935251404	400	50	AINS usuels
FLECTOR	3400935261519	25	20	AINS usuels
FLECTOR	3400935261687	25	30	AINS usuels
FLECTOR	3400935261748	50	20	AINS usuels
FLECTOR	3400935261809	50	30	AINS usuels
FASPIC	3400935262400	200	12	AINS usuels
FASPIC	3400935262578	200	16	AINS usuels
FASPIC	3400935262639	200	20	AINS usuels
FASPIC	3400935262868	400	30	AINS usuels
FLECTOR	3400935264121	25	21	AINS usuels
FLECTOR 50MG GRANULES SACHET 21/2 G	3400935264299	50	21	AINS usuels
ARTOTEC	3400935265241	75	10	AINS usuels
ARTOTEC	3400935265302	75	14	AINS usuels
ARTOTEC 75MG/0,2MG CPR 20	3400935265470	75	20	AINS usuels
ARTOTEC	3400935265531	75	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935268082	50	28	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935268204	25	28	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
DICLOFENAC GNR 25MG CPR 30	3400935268372	25	30	AINS usuels
ASPIRINE	3400935283399	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935283450	500	30	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935283511	500	50	ASPIRINE
ASPIRINE	3400935283689	500	60	ASPIRINE
KETOPROFENE	3400935330567	100	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935330628	100	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935330796	100	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935330857	100	30	AINS usuels
KETOPROFENE MYL LP 200MG GELULE 14	3400935330918	200	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935331168	200	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935331229	200	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935331397	200	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935345356	75	2	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935345417	75	10	AINS usuels
PIROXICAM	3400935345585	20	1	AINS usuels
PIROXICAM	3400935345646	20	2	AINS usuels
INTRALGIS	3400935367709	200	10	AINS usuels
KARDEGIC	3400935374622	500	1	ASPIRINE
KARDEGIC	3400935374790	500	6	ASPIRINE
KARDEGIC	3400935374851	500	20	ASPIRINE
MOBIC 7,5MG/5ML SUSP BUV 1/100 ML	3400935376404	7,5	20	AINS usuels
ANTASPIRINE	3400935384508	500	20	ASPIRINE
ANTASPIRINE	3400935384676	500	30	ASPIRINE
KETOPROFENE	3400935387929	200	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935388001	200	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400935388179	200	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935388230	25	28	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935388469	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935388520	50	28	AINS usuels
DICLOFENAC CRT 50MG CPR 30	3400935388698	50	30	AINS usuels
MOBIC	3400935397225	15	1	AINS usuels
MOBIC	3400935397393	15	2	AINS usuels
MOBIC 15MG/1,5ML SOL INJ 3/1,5 ML	3400935397454	10	4	AINS usuels
MOBIC	3400935397515	15	5	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400935397805	15	1	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400935397973	15	2	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400935398055	15	3	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400935398116	15	5	AINS usuels
BREXIN	3400935432506	20	14	AINS usuels
CYCLADOL	3400935432674	20	14	AINS usuels
CELEBREX 100MG GELULE 30	3400935436818	100	30	COXIB
CELEBREX 200MG GELULE 30	3400935437068	200	30	COXIB
SOLEXA	3400935437297	100	30	COXIB
SOLEXA	3400935437419	200	30	COXIB
ASPIRINE	3400935445223	500	12	ASPIRINE
NUROFLASH	3400935454676	200	10	AINS usuels
NUROFLASH	3400935454737	200	20	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935491695	75	2	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935491756	75	5	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935491817	75	10	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935491985	75	50	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935492067	75	100	AINS usuels
IBUPROFEN	3400935506467	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE ZYD 200MG CPR ENR 30	3400935506528	200	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935507068	75	20	AINS usuels
VOLTARENDOLO	3400935532480	12,5	10	AINS usuels
VOLTARENDOLO	3400935532541	12,5	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400935593863	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400935593924	200	30	AINS usuels
ASPIRISUCRE	3400935599087	400	12	ASPIRINE
ALGIFENE	3400935706201	200	30	AINS usuels
ASPEGIC	3400935706720	1000	30	ASPIRINE
IBUPROFEN	3400935714824	200	100	AINS usuels
IBUPROFEN	3400935715074	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE ARW 200MG CPR ENR 30	3400935715135	200	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935740618	25	28	AINS usuels
DICLOFENAC ARW 25MG CPR 30	3400935740786	25	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935740847	25	60	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935740908	25	90	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
DICLOFENAC	3400935741097	50	28	AINS usuels
DICLOFENAC ARW 50MG CPR 30	3400935741158	50	30	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935741219	50	60	AINS usuels
DICLOFENAC	3400935741387	50	90	AINS usuels
ACIDE TIAPROFENIQUE	3400935749604	100	30	AINS usuels
IBUPROFENE MYL 200MG CPR ENR 30	3400935823274	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400935831378	400	20	AINS usuels
ADVILMED 100MG CPR ENR 30	3400935845917	100	30	AINS usuels
NUROFEN	3400935853431	200	2	AINS usuels
NUROFEN	3400935853660	200	4	AINS usuels
NUROFEN	3400935853721	200	6	AINS usuels
NUROFEN	3400935853899	200	8	AINS usuels
NUROFEN	3400935853950	200	10	AINS usuels
NUROFEN	3400935854032	200	12	AINS usuels
NUROFEN	3400935854261	200	16	AINS usuels
NUROFEN	3400935854322	200	20	AINS usuels
NUROFEN	3400935854490	200	24	AINS usuels
NUROFEN	3400935854551	200	30	AINS usuels
SPEDIFEN	3400935860873	200	12	AINS usuels
SPEDIFEN	3400935860934	200	16	AINS usuels
SPEDIFEN	3400935861016	200	20	AINS usuels
SPEDIFEN	3400935867100	200	30	AINS usuels
DYNASTAT	3400935921130	20	10	COXIB
DYNASTAT	3400935921369	20	1	COXIB
DYNASTAT	3400935921420	20	3	COXIB
DYNASTAT	3400935921598	20	5	COXIB
DYNASTAT	3400935921659	40	10	COXIB
DYNASTAT	3400935921710	40	1	COXIB
DYNASTAT	3400935921888	40	3	COXIB
DYNASTAT	3400935921949	40	5	COXIB
IBUPROFEN	3400935930354	200	30	AINS usuels
IBUPROFENE RTP 200MG CPR ENR 30	3400935930415	200	30	AINS usuels
VOLTARENDOLO 12,5MG CPR 30	3400935941121	12,5	30	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936013261	200	10	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936013322	200	20	AINS usuels
NUROFEN	3400936013490	200	10	AINS usuels
NUROFEN	3400936013551	200	20	AINS usuels
KETOPROFENE ARW LP 200MG GELULE 14	3400936016392	200	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400936016453	200	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400936016514	200	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400936016682	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936028050	200	30	AINS usuels
IBUPROFENE QUA 200MG CPR ENR 30	3400936028111	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936028289	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936028340	200	30	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC IVX 100MG CPR 30	3400936039575	100	30	AINS usuels
PIROXICAM IVX 20MG GELULE 15	3400936039636	20	15	AINS usuels
PIROXICAM IVX 10MG GELULE 30	3400936039865	10	30	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936052871	200	4	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936052932	200	6	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936053014	200	12	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936053182	200	24	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936053243	200	30	AINS usuels
NUROFEN	3400936053762	200	4	AINS usuels
NUROFEN	3400936053823	200	6	AINS usuels
NUROFEN	3400936053991	200	12	AINS usuels
NUROFEN	3400936054073	200	24	AINS usuels
NUROFEN	3400936054134	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936060166	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE TCO 200MG CPR ENR 30	3400936060227	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936060395	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE TVC 200MG CPR ENR 30	3400936060456	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936060517	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE GGA 200MG CPR 30	3400936060685	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936060746	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936060807	200	30	AINS usuels
PIROXICAM MYL 10MG GELULE 30	3400936074293	10	30	AINS usuels
PIROXICAM MYL 20MG GELULE 15	3400936076136	20	15	AINS usuels
NUROFEN	3400936076365	200	10	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936081109	200	12	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
SPEDIFEN	3400936081277	200	16	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936081338	200	20	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936081567	200	30	AINS usuels
SPIFEN	3400936081628	200	12	AINS usuels
SPIFEN	3400936081796	200	16	AINS usuels
SPIFEN	3400936081857	200	20	AINS usuels
SPIFEN 200MG CPR 30	3400936081918	200	30	AINS usuels
BEXTRA	3400936082748	10	20	COXIB
BEXTRA	3400936082809	10	30	COXIB
BEXTRA	3400936082977	20	20	COXIB
BEXTRA	3400936083059	20	30	COXIB
NUROFEN	3400936091733	200	20	AINS usuels
NUREFLEX	3400936091962	200	20	AINS usuels
NUREFLEX	3400936092044	200	30	AINS usuels
ASPIRINE	3400936095175	500	12	ASPIRINE
ASPIRANGE	3400936095236	150	10	ASPIRINE
ASPIRANGE	3400936095465	300	10	ASPIRINE
ASPIRANGE	3400936095526	500	10	ASPIRINE
KETOPROFENE TVC LP 200MG GELULE 14	3400936111707	200	14	AINS usuels
PIROXICAM TVC 20MG/1ML SOL INJ IM 2/2 ML	3400936115378	20	2	AINS usuels
PIROXICAM TVC 10MG GELULE 30	3400936115439	10	30	AINS usuels
PIROXICAM TVC 20MG GELULE 15	3400936115668	20	15	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC TVC 100MG CPR 30	3400936142114	100	30	AINS usuels
ANADVIL	3400936196391	400	20	AINS usuels
NUROFEN	3400936201408	200	18	AINS usuels
NUROFENTABS	3400936201576	200	18	AINS usuels
BRUFEN	3400936207950	400	15	AINS usuels
BRUFEN	3400936208032	400	24	AINS usuels
BRUFEN 400MG CPR 30	3400936225701	400	30	AINS usuels
BRUFEN	3400936225879	400	15	AINS usuels
BRUFEN	3400936225930	400	24	AINS usuels
BRUFEN	3400936226012	400	30	AINS usuels
SPIFEN	3400936250833	400	6	AINS usuels
SPIFEN	3400936251083	400	10	AINS usuels
SPIFEN	3400936251144	400	12	AINS usuels
SPIFEN	3400936251205	400	16	AINS usuels
SPIFEN 400MG CPR 20	3400936251373	400	20	AINS usuels
SPIFEN	3400936251434	400	30	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936251663	400	6	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936251724	400	10	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936251892	400	12	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936251953	400	16	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936252035	400	20	AINS usuels
KETOPROFENE IVX LP 200MG GELULE 14	3400936267923	200	14	AINS usuels
KETOPROFENE	3400936268005	200	15	AINS usuels
KETOPROFENE	3400936268173	200	28	AINS usuels
KETOPROFENE	3400936268234	200	30	AINS usuels
BIPROFENID	3400936274556	150	4	AINS usuels
SPEDIFEN	3400936291874	400	30	AINS usuels
IBUHEXAL	3400936320024	200	20	AINS usuels
ONSENAL	3400936344907	200	60	COXIB
ONSENAL	3400936345096	400	60	COXIB
IBUPROFEN	3400936372931	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936373013	200	30	AINS usuels
PRONTALFENE	3400936373303	200	10	AINS usuels
PRONTALFENE	3400936373471	200	20	AINS usuels
PRONTALFENE	3400936373532	200	10	AINS usuels
PRONTALFENE	3400936373761	200	20	AINS usuels
PRONTALFENE	3400936375192	400	10	AINS usuels
PRONTALFENE	3400936375253	400	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936386488	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936386549	200	30	AINS usuels
ASPIRINE	3400936398436	500	250	ASPIRINE
ASPIRINE	3400936398665	500	10	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400936416048	100	10	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400936416109	100	20	ASPIRINE
ACETYLSALICYLATE DE LYSINE	3400936416277	100	50	ASPIRINE
PIROXICAM ZYD 20MG GELULE 15	3400936431065	20	15	AINS usuels
PIROXICAM ZYD 10MG GELULE 30	3400936431355	10	30	AINS usuels
MIGADVIL	3400936442641	400	8	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
MIGADVIL	3400936442702	400	8	AINS usuels
MIGADVIL	3400936442870	400	9	AINS usuels
MIGADVIL	3400936442931	400	9	AINS usuels
MIGADVIL	3400936443013	400	10	AINS usuels
MIGADVIL	3400936443181	400	10	AINS usuels
MIGADVIL	3400936443242	400	12	AINS usuels
MIGADVIL	3400936443303	400	12	AINS usuels
BRISPER	3400936446663	78	30	ASPIRINE
BRISPER	3400936446724	78	90	ASPIRINE
IBUPROFENE EG 200MG CPR PELL 30	3400936475939	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936478312	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936478480	200	30	AINS usuels
NUREFLEX	3400936493568	400	10	AINS usuels
NUREFLEX	3400936493629	400	10	AINS usuels
NUREFLEX	3400936493797	400	10	AINS usuels
NUREFLEX	3400936493858	400	12	AINS usuels
NUREFLEX	3400936493919	400	12	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494169	400	12	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494220	400	14	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494398	400	14	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494459	400	14	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494510	400	16	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494688	400	16	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494749	400	16	AINS usuels
NUREFLEX	3400936494800	400	20	AINS usuels
PRIDAX	3400936555464	200	10	AINS usuels
PRIDAX	3400936555525	200	20	AINS usuels
PRIDAX	3400936555693	200	30	AINS usuels
PRIDAX	3400936555754	200	50	AINS usuels
PRIDAX	3400936555815	200	60	AINS usuels
PRIDAX	3400936555983	300	10	AINS usuels
PRIDAX	3400936556065	300	20	AINS usuels
PRIDAX	3400936556126	300	30	AINS usuels
PRIDAX	3400936556294	300	50	AINS usuels
PRIDAX	3400936556355	300	60	AINS usuels
PRIDAX	3400936556416	300	90	AINS usuels
PRIDAX	3400936556584	400	10	AINS usuels
PRIDAX	3400936556645	400	20	AINS usuels
PRIDAX	3400936556706	400	30	AINS usuels
PRIDAX	3400936556874	400	50	AINS usuels
PRIDAX	3400936556935	400	60	AINS usuels
PRIDAX	3400936557017	400	90	AINS usuels
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	3400936567870	500	24	ASPIRINE
DICLOFENAC SDZ 50MG CPR GI 30	3400936582668	50	30	AINS usuels
IBUPROFENE SDZ 200MG CPR ENR 30	3400936583030	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936595507	400	100	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936595675	400	15	AINS usuels
IBUPROFENE SDZ 400MG CPR ENR 30	3400936595736	400	30	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936615649	125	12	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936655621	400	30	AINS usuels
IBUPROFENE SDZ 400MG CPR PELL 20	3400936655799	400	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936655850	400	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936655911	400	15	AINS usuels
IBUPROFENE ARW 400MG CPR PELL 20	3400936656161	400	20	AINS usuels
IBUPROFENE ARW 400MG CPR PELL 30	3400936656222	400	30	AINS usuels
TIAPROFENIQUE AC ZTV 100MG CPR 30	3400936735965	100	30	AINS usuels
PIROXICAM WTR 10MG GELULE 30	3400936747791	10	30	AINS usuels
PIROXICAM WTR 20MG GELULE 15	3400936747852	20	15	AINS usuels
NUROFLASH	3400936752474	200	12	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936760400	400	10	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936760578	400	12	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936760639	400	16	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936760868	400	20	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936760929	400	30	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936761001	400	10	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936761179	400	12	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936761230	400	16	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936761469	400	20	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400936761520	400	30	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936761698	125	1	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
NUROFENPROENF	3400936761759	125	2	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936761810	125	3	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936761988	125	4	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936762060	125	5	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936762121	125	6	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936762299	125	7	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936762350	125	8	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936762411	125	9	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936762589	125	10	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400936786882	125	11	AINS usuels
PIROXICAM SDZ 20MG GELULE 15	3400936795938	20	15	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814141	400	10	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814202	400	12	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814370	400	16	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814431	400	20	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814660	400	30	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814721	400	10	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814899	400	12	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936814950	400	16	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936815032	400	20	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400936815261	400	30	AINS usuels
KETOPROFENE SDZ LP 200MG GELULE 14	3400936818804	200	14	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936846319	200	2	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936846487	200	4	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936846548	200	5	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936846609	200	6	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936846777	200	8	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936846838	200	10	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936847088	200	12	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936847149	200	14	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936847200	200	16	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936847378	200	20	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936847439	200	24	AINS usuels
NUROFENCAPS	3400936847668	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936864696	400	100	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936864757	400	10	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936864818	400	10	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936864986	400	10	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865068	400	12	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865129	400	12	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865297	400	12	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865358	400	14	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865419	400	14	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865587	400	14	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865648	400	16	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865709	400	16	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865877	400	16	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936865938	400	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400936866010	400	20	AINS usuels
BRISPER	3400936916838	78	100	ASPIRINE
IBUCAPS	3400937090124	200	2	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090292	200	4	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090353	200	6	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090414	200	8	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090582	200	10	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090643	200	12	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090704	200	16	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090872	200	20	AINS usuels
IBUCAPS	3400937090933	200	24	AINS usuels
IBUCAPS	3400937091015	200	30	AINS usuels
IBUCAPS	3400937091183	200	40	AINS usuels
MELOXICAM	3400937093835	7,5	10	AINS usuels
MELOXICAM TEVA 7,5MG CPR 14	3400937094085	7,5	14	AINS usuels
MELOXICAM	3400937094146	7,5	20	AINS usuels
MELOXICAM	3400937094207	7,5	28	AINS usuels
MELOXICAM	3400937094375	7,5	30	AINS usuels
MELOXICAM	3400937094436	7,5	60	AINS usuels
MELOXICAM	3400937094665	15	10	AINS usuels
MELOXICAM TEVA 15MG CPR 14	3400937094726	15	14	AINS usuels
MELOXICAM	3400937180634	15	20	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
MELOXICAM	3400937180863	15	28	AINS usuels
MELOXICAM	3400937180924	15	30	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181006	15	60	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181174	7,5	1	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181235	7,5	2	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181464	7,5	7	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181525	7,5	10	AINS usuels
MELOXICAM ZEN 7,5MG CPR 14	3400937181693	7,5	14	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181754	7,5	15	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181815	7,5	20	AINS usuels
MELOXICAM	3400937181983	7,5	28	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182065	7,5	30	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182126	7,5	60	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182294	15	1	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182355	15	2	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182416	15	7	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182584	15	10	AINS usuels
MELOXICAM ZEN 15MG CPR 14	3400937182645	15	14	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182706	15	15	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182874	15	20	AINS usuels
MELOXICAM	3400937182935	15	28	AINS usuels
MELOXICAM	3400937183017	15	30	AINS usuels
MELOXICAM	3400937183826	7,5	10	AINS usuels
MELOXICAM	3400937183994	7,5	20	AINS usuels
MELOXICAM	3400937184076	7,5	30	AINS usuels
MELOXICAM	3400937184137	15	10	AINS usuels
MELOXICAM	3400937184366	15	20	AINS usuels
MELOXICAM	3400937184427	15	30	AINS usuels
MOTEC 7,5MG GI CPR 14	3400937188968	7,5	14	AINS usuels
ACECLOFENAC MYL 100MG CPR 30	3400937279840	100	30	AINS usuels
ACECLOFENAC QUA 100MG CPR 30	3400937279901	100	30	AINS usuels
NEXEN 100MG CPR 10	3400937414067	100	10	AINS usuels
KETOPROFENE	3400937428484	100	2	AINS usuels
KETOPROFENE	3400937428545	100	6	AINS usuels
IBUPROFENE MYL 400MG CPR PELL 20	3400937499163	400	20	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937597319	60	1	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937597487	60	2	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937597548	60	3	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937597609	60	4	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937597777	60	5	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937597838	60	6	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937598088	60	7	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937598149	60	8	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937598200	60	9	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937598378	60	10	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937598439	60	11	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400937598668	60	12	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937643993	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937644136	200	15	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937644365	200	20	AINS usuels
MELOXICAM	3400937654999	7,5	14	AINS usuels
MELOXICAM SDZ 15MG CPR 14	3400937655071	15	14	AINS usuels
IBUPROFENE BGA 400MG CPR PELL 20	3400937656313	400	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937656481	400	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937663175	400	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937663236	400	30	AINS usuels
IBUPROFENE ALM 400MG CPR PELL 20	3400937663984	400	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937664066	400	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937665308	200	100	AINS usuels
DICLOFENAC SDZ 75MG/3ML SOL INJ 2/3 ML	3400937666077	75	2	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937686129	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937686297	200	10	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937686358	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937692502	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937692670	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937693042	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937693103	200	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937693271	200	20	AINS usuels
IBUPROFENE ALM 200MG CPR PELL 30	3400937693332	200	30	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937702478	400	8	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
NUROFENPRO	3400937702539	400	10	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937702768	400	12	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937702829	400	14	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937702997	400	16	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703079	400	20	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703130	400	30	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703369	400	8	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703420	400	10	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703598	400	12	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703659	400	14	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703710	400	16	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703888	400	20	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937703949	400	30	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704021	400	8	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704199	400	10	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704250	400	12	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704311	400	14	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704489	400	16	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704540	400	20	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704601	400	30	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704779	400	8	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937704830	400	10	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937705080	400	12	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937705141	400	14	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937705202	400	16	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937705370	400	20	AINS usuels
NUROFENPRO	3400937705431	400	30	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754118	7,5	2	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754286	7,5	1	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754347	7,5	7	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754408	7,5	10	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754576	7,5	14	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754637	7,5	15	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754866	7,5	20	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937754927	7,5	28	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755009	7,5	30	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755177	7,5	50	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755238	7,5	60	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755467	7,5	7	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755528	7,5	10	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755696	7,5	14	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755757	7,5	15	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755818	7,5	20	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937755986	7,5	28	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756068	7,5	30	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756129	7,5	50	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756297	7,5	60	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756358	7,5	7	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756419	7,5	10	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756587	7,5	14	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756648	7,5	15	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756709	7,5	20	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756877	7,5	28	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937756938	7,5	30	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937757010	7,5	50	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400937757188	7,5	60	AINS usuels
CARTREX	3400937780940	100	30	AINS usuels
CARTREX	3400937781190	100	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400937817424	400	30	AINS usuels
KETOPROFENE RBX LP 200MG CPR 14	3400937834513	200	14	AINS usuels
NIMESULIDE EG 100MG CPR 30	3400938537208	100	30	AINS usuels
ARCOXIA 30MG CPR 28	3400938798081	30	28	COXIB
NIMESULIDE TVC 100MG CPR 30	3400938954869	100	30	AINS usuels
NIMESULIDE EG 100MG CPR 10	3400939160764	100	10	AINS usuels
CLARAGINE	3400955000327	300	400	ASPIRINE
ASPIRINE	3400955007531	500	100	ASPIRINE
ASPIRINE	3400955169789	500	500	ASPIRINE
ASPIRINE	3400955169901	500	1000	ASPIRINE
VOLTARENE	3400955283614	75	50	AINS usuels
ASPEGIC	3400955314981	500	20	ASPIRINE

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
BRUFEN	3400955375845	400	250	AINS usuels
SOLUPSAN	3400955434269	1000	250	ASPIRINE
SOLUPSAN	3400955434320	500	250	ASPIRINE
FELDENE	3400955437741	10	20	AINS usuels
ANTADYS	3400955461524	50	60	AINS usuels
ANTADYS	3400955461692	100	60	AINS usuels
ASPRO	3400955466376	320	12	ASPIRINE
ASPEGIC	3400955466666	250	100	ASPIRINE
PROFENID	3400955472230	100	50	AINS usuels
VOLTARENE	3400955549444	75	10	AINS usuels
VOLDAL	3400955560098	25	100	AINS usuels
VOLDAL	3400955560159	50	100	AINS usuels
VOLDAL	3400955560210	75	50	AINS usuels
VOLDAL	3400955563921	75	10	AINS usuels
ASPEGIC	3400955610168	500	219	ASPIRINE
ASPEGIC	3400955610229	1000	219	ASPIRINE
XENID	3400955616481	75	10	AINS usuels
KARDEGIC	3400955668640	300	100	ASPIRINE
KARDEGIC	3400955675914	160	100	ASPIRINE
IBUPROFEN	3400955694144	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400955694205	200	100	AINS usuels
IBUPROFEN	3400955694373	400	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400955694434	400	100	AINS usuels
ALGIFENE	3400955720089	200	200	AINS usuels
ALGIFENE	3400955720140	200	500	AINS usuels
PROFENID	3400955734567	100	100	AINS usuels
PROFENID	3400955746683	100	50	AINS usuels
ASPIRINE	3400955794189	325	100	ASPIRINE
TOPFENA	3400955801665	100	6	AINS usuels
IBUPROFEN	3400955818984	400	100	AINS usuels
IBUPROFEN	3400955819066	400	100	AINS usuels
MOBIC	3400955876137	7,5	300	AINS usuels
MOBIC	3400955876885	15	280	AINS usuels
MOBIC	3400955876946	15	300	AINS usuels
MOBIC	3400955877028	15	300	AINS usuels
MOBIC	3400955877196	15	300	AINS usuels
MOBIC	3400955877257	15	300	AINS usuels
MOBIC	3400955877318	7,5	300	AINS usuels
MOBIC	3400955877486	7,5	300	AINS usuels
MOBIC	3400955877547	7,5	300	AINS usuels
MOBIC	3400955877608	15	60	AINS usuels
MOBIC	3400955877776	15	120	AINS usuels
MOTEC	3400955884989	7,5	300	AINS usuels
MOTEC	3400955885061	7,5	300	AINS usuels
MOTEC	3400955885122	7,5	300	AINS usuels
MOTEC	3400955885290	15	300	AINS usuels
MOTEC	3400955885351	15	300	AINS usuels
MOTEC	3400955885412	15	300	AINS usuels
MOTEC	3400955885702	7,5	300	AINS usuels
MOTEC	3400955886242	15	200	AINS usuels
MOTEC	3400955886303	15	300	AINS usuels
MOTEC	3400955886471	15	60	AINS usuels
MOTEC	3400955886532	15	120	AINS usuels
BIPROFENID	3400955898078	150	100	AINS usuels
ASPIRINE	3400955914488	500	20	ASPIRINE
ASPIRINE	3400955916499	500	10	ASPIRINE
VOLDAL	3400955944874	25	100	AINS usuels
MOBIC	3400955955580	15	140	AINS usuels
MOBIC	3400955956013	7,5	140	AINS usuels
NIFLURIL	3400955972389	250	100	AINS usuels
KETOPROFENE	3400955973331	100	100	AINS usuels
MOBIC	3400956005611	7,5	50	AINS usuels
MOBIC	3400956005901	15	50	AINS usuels
MOBIC	3400956009053	7,5	60	AINS usuels
MOBIC	3400956009114	7,5	120	AINS usuels
PROFENID	3400956027903	100	50	AINS usuels
MOTEC	3400956084272	7,5	60	AINS usuels
MOTEC	3400956084333	7,5	120	AINS usuels
PALISON	3400956089307	100	100	AINS usuels
CARTREX	3400956089475	100	100	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
ASPRO	3400956092666	320	12	ASPIRINE
MOBIC	3400956104246	15	500	AINS usuels
TOPREC	3400956116713	25	100	AINS usuels
FROBEN	3400956118953	200	60	AINS usuels
FROBEN	3400956119035	200	100	AINS usuels
MOBIC	3400956161317	7,5	500	AINS usuels
ASPIRINE	3400956170821	500	500	ASPIRINE
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	3400956171071	500	2000	ASPIRINE
ASPIRINE	3400956179237	500	250	ASPIRINE
PIROXICAM	3400956203512	20	100	AINS usuels
PIROXICAM	3400956203680	20	150	AINS usuels
PIROXICAM	3400956203741	20	100	AINS usuels
PIROXICAM	3400956203802	20	150	AINS usuels
CELEBREX	3400956271528	100	100	COXIB
CELEBREX	3400956280513	200	100	COXIB
SOLEXA	3400956280742	100	100	COXIB
SOLEXA	3400956280971	200	100	COXIB
MOBIC	3400956281114	15	30	AINS usuels
MOBIC	3400956281282	15	50	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400956281343	15	30	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400956281404	15	50	AINS usuels
MOBIC	3400956320936	7,5	100	AINS usuels
MOBIC	3400956321018	7,5	280	AINS usuels
MOBIC	3400956321186	7,5	500	AINS usuels
MOBIC	3400956321247	7,5	1000	AINS usuels
MOBIC	3400956324088	15	100	AINS usuels
MOBIC	3400956324149	15	500	AINS usuels
MOBIC	3400956324200	15	1000	AINS usuels
MOBIC	3400956329113	15	60	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956365821	200	100	AINS usuels
DICLOFENAC	3400956366590	25	100	AINS usuels
DICLOFENAC	3400956366651	50	100	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956383160	200	30	AINS usuels
KETOPROFENE	3400956399420	200	100	AINS usuels
BEXTRA	3400956459605	10	100	COXIB
BEXTRA	3400956459773	20	100	COXIB
PRIDAX	3400956596898	200	100	AINS usuels
PRIDAX	3400956596959	200	100	AINS usuels
PRIDAX	3400956597031	300	100	AINS usuels
PRIDAX	3400956597260	300	100	AINS usuels
PRIDAX	3400956597321	300	500	AINS usuels
PRIDAX	3400956597499	300	150	AINS usuels
PRIDAX	3400956597550	400	100	AINS usuels
PRIDAX	3400956597611	400	100	AINS usuels
PRIDAX	3400956597789	400	500	AINS usuels
PRIDAX	3400956597840	400	150	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956603336	400	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956603565	400	50	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956603626	400	50	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956603794	400	100	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400956637393	400	100	AINS usuels
NUREFLIXATE	3400956637454	400	100	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956637515	125	13	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956637683	125	14	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956637744	125	15	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956637805	125	16	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956637973	125	17	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956638055	125	18	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956638116	125	19	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956638284	125	20	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400956655144	400	100	AINS usuels
NUROFENATEPRO	3400956655205	400	100	AINS usuels
MOBIC	3400956702190	15	25	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400956702251	15	25	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785056	7,5	50	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785117	7,5	100	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785285	7,5	500	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785346	15	50	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785407	15	100	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785575	15	500	AINS usuels

Annexe G. (suite)

Nom commercial	CIP 13	Dose (mg)	Nb de comprimés	Type
MELOXICAM	3400956785636	7,5	50	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785865	7,5	100	AINS usuels
MELOXICAM	3400956785926	7,5	140	AINS usuels
MELOXICAM	3400956786008	7,5	280	AINS usuels
MELOXICAM	3400956786176	7,5	300	AINS usuels
MELOXICAM	3400956786237	7,5	500	AINS usuels
MELOXICAM	3400956792900	7,5	1000	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793099	15	50	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793150	15	60	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793211	15	100	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793389	15	140	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793440	15	280	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793501	15	300	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793679	15	500	AINS usuels
MELOXICAM	3400956793730	15	1000	AINS usuels
MELOXICAM	3400956794850	7,5	50	AINS usuels
MELOXICAM	3400956794911	7,5	100	AINS usuels
MELOXICAM	3400956795161	15	50	AINS usuels
MELOXICAM	3400956795222	15	100	AINS usuels
CARTREX	3400956823000	100	90	AINS usuels
CARTREX	3400956823178	100	90	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956962884	60	13	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956962945	60	14	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956963027	60	15	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956963195	60	16	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956963256	60	17	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956963317	60	18	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956963485	60	19	AINS usuels
NUROFENPROENF	3400956963546	60	20	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956981007	200	30	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956981175	200	50	AINS usuels
IBUPROFEN	3400956995134	200	100	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957024451	7,5	100	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957024512	7,5	140	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957024680	7,5	280	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957024741	7,5	300	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957024802	7,5	500	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957024970	7,5	1000	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025052	7,5	100	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025113	7,5	280	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025281	7,5	300	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025342	7,5	500	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025403	7,5	1000	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025571	7,5	100	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025632	7,5	280	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025861	7,5	300	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957025922	7,5	500	AINS usuels
HEXAPHLOGIN	3400957026004	7,5	1000	AINS usuels
CARTREX	3400957031664	100	90	AINS usuels
CARTREX	3400957031725	100	90	AINS usuels
IBUPROFEN	3400957046804	400	100	AINS usuels

Annexe H. Association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer de la prostate chez les personnes âgées de moins de 75 ans.

Cancer de la prostate		
	Cas (N=1 278)	Risque relatif (IC95 %)
AINS total		
Non exposés	286	1,00
Exposés	992	1,31 (1,15-1,50)
Type d'AINS		
Aspirine	366	1,21 (0,96-1,55)
AINS usuels	891	1,32 (1,15-1,51)
Coxibs	79	1,87 (1,02-3,41)
Activité COX		
Activité anti-COX-1	758	1,26 (1,11-1,43)
Activité anti-COX-2	557	1,10 (0,91-1,32)
Temps de latence		
Deux ans	910	1,23 (1,09-1,39)
Quatre ans	581	1,09 (0,97-1,22)
Six ans	198	0,89 (0,76-1,03)
Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS.		

Annexe I. Association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer du sein chez les personnes âgées de moins de 75 ans.

Cancer du sein		
	Cas (N = 1 529)	Risque relatif (IC95 %)
AINS total		
Non exposés	246	1,00
Exposés	1 283	1,32 (1,15-1,51)
Type d'AINS		
Aspirine	319	1,64 (1,21-2,23)
AINS usuels	1 226	1,31 (1,14-1,50)
Coxibs	94	1,32 (0,62-2,80)
Activité COX		
Activité anti-COX 1	988	1,26 (1,11-1,43)
Activité anti-COX 2	821	1,24 (1,05-1,48)
Temps de latence		
Deux ans	1 193	1,23 (1,09-1,39)
Quatre ans	794	1,16 (1,05-1,28)
Six ans	294	1,04 (0,91-1,18)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS.

Annexe J. Association entre la consommation d'AINS et la survenue du cancer colorectal chez les personnes âgées de moins de 75 ans.

	Cancer colorectal					
	Tous		Hommes		Femmes	
	Cas (N = 1 272)	Risque relatif (IC95 %)	Cas (N = 699)	Risque relatif (IC95 %)	Cas (N = 573)	Risque relatif (IC95 %)
AINS total						
Non exposés	217	1,00	137	1,00	80	1,00
Exposés	627	0,90 (0,77-1,05)	364	0,99 (0,81-1,20)	263	0,87 (0,68-1,12)
Type d'AINS						
Aspirine	219	1,23 (0,91-1,67)	139	1,16 (0,80-1,67)	80	1,25 (0,73-2,14)
AINS usuels	570	0,88 (0,75-1,03)	326	0,97 (0,80-1,19)	244	0,85 (0,66-1,09)
Coxibs	59	0,96 (0,40-2,34)	23	0,75 (0,19-3,04)	36	1,26 (0,40-3,99)
Activité COX						
Activité anti-COX-1	462	0,87 (0,75-1,01)	263	0,92 (0,76-1,12)	199	0,86 (0,68-1,10)
Activité anti-COX-2	372	0,83 (0,66-1,03)	207	0,99 (0,75-1,31)	165	0,71 (0,50-1,01)
Temps de latence						
Deux ans	576	0,90 (0,77-1,04)	336	1,00 (0,83-1,21)	240	0,83 (0,66-1,05)
Quatre ans	387	0,98 (0,85-1,12)	234	1,14 (0,96-1,36)	153	0,83 (0,67-1,03)
Six ans	122	0,75 (0,62-0,92)	66	0,74 (0,57-0,96)	56	0,81 (0,60-1,08)

Le groupe de référence « non exposés » n'est exposé à aucun des AINS.

